

UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 1931-32

N° 30

**Influence
de quelques Sels Minéraux et Organiques
du Phosphore
sur l'Évolution du Rachitisme Expérimental
du Rat.**

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME
DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(Pharmacie)

présentée et soutenue le 2 Juillet 1932

PAR FERNAND VILLUIS
Pharmacien de 1^{re} Classe
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Lauréat de la Faculté de Pharmacie

Jury { MM. FABRE, *Président*
DAMIENS, *Professeur*
FLEURY, *Agrégé*

LE VÉSINET (S.-&-O.)
IMPRIMERIE CHARLES BRANDE
23, Rue du Maréchal-Foch

UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 1931-32

N° 30

**Influence
de quelques Sels Minéraux et Organiques
du Phosphore
sur l'Évolution du Rachitisme Expérimental
du Rat.**

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME
DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Pharmacie)

présentée et soutenue le 2 Juillet 1932

PAR FERNAND VILLUIS

Pharmacien de 1^{re} Classe

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Lauréat de la Faculté de Pharmacie

Jury { MM. FABRE, *Président*
DAMIENS, *Professeur*
FLEURY, *Agrégé*

LE VÉSINET (S.-&-O.)
IMPRIMERIE CHARLES BRANDE
23, Rue du Maréchal-Foch

1932

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

Administration

MM. P. GUÉRIN, Doyen, *, O I.
P. LEBEAU, Assesseur, O. *, O I.
P. DESPORT, Secrétaire, *, O I.

Professeurs

MM. GUÉRIN, *, O I.	Botanique générale.
BÉHAL, Membre de l'Institut,	
G. O. *, O I.	Chimie organique.
PERROT, O. *, O I.	Histoire naturelle des Médicaments.
COUTIÈRE, O. *, O I.	Zoologie.
LEBEAU, O. *, O I.	Pharmacie chimique.
BOUGAULT, *, O I.	Chimie analytique.
GORIS, *, O I.	Pharmacie galénique.
TASSILLY, *, O I.	Physique.
DAMIENS, *, O I.	Chimie minérale.
HÉRISSEY, O. *, O I.	Chimie biologique.
SOMMELET, *, O I.	Hydrologie et Hygiène.
LUTZ, *, O I.	Cryptogamie et Microbiologie.
FABRE, O I.	Toxicologie.
LAUNOY, O. *, O I.	Professeur sans chaire.

Doyen Honoraire : M. RADAIS, O. *, O I.

Professeurs Honoraires : MM. A. VILLIERS. *, O I.
DELÉPINE, O. *, O I.
GUERBET, O. *, O I.

Chargés de cours

MM. Marc HONORAT, *, O I.	Législation et Déontologie pharmaceutiques.
LAUNOY, O. *, O I.	Pharmacodynamie.
DELABY, *, O I.	Minéralogie.
BACH, O I.	Microbiologie.

Agrégés en exercice

MM. DELABY, *, O I.	MM. MASCRÉ, O I.	MM. BEDEL, O I.
PICON, O I.	FLEURY, O I.	RÉGNIER, O I.
	BACH, O I.	

Chefs des travaux pratiques

MM. BEDEL, O I., agrégé chargé des T. P. de	
1 ^{re} année	Chimie Générale.
FLEURY, O I. et RÉGNIER, O I., agrégés,	
chargés des travaux de	Chimie analytique.
SOUÈGES, O I.	Micrographie.
LEROUX, O I.	Physique.
DEVAL, O I.	Microbiologie.
DELABY, *, O I., PICON, O I., et	
MASCRÉ, O I., agrégés chargés des . .	Travaux généraux 4 ^e an.

Bibliothécaire en Chef : M. BERNARD, O I.



A mon Maître

MONSIEUR LE PROFESSEUR RENÉ FABRE

Professeur de Toxicologie à la Faculté de Pharmacie de Paris

Pharmacien-chef du Groupe hospitalier

Necker-Enfants-Malades

*dont les conseils éclairés
et la haute compétence m'ont été si précieux
au cours de ce travail.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DAMIENS,

*Professeur de Chimie Minérale
à la Faculté de Pharmacie de Paris*

*en témoignage
de ma respectueuse admiration.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FLEURY,

*dont les premières leçons
sont restées gravées dans ma mémoire.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. CLAISSE,

Médecin Honoraire des Hôpitaux de Paris

*En souvenir de son affectueux accueil
durant mes années d'internat.*

A mon Maître et ami RAOUL LECOQ

Pharmacien-chef de l'Hôpital de St-Germain-en-Laye

*Témoignage de reconnaissance
pour la patience qu'il m'a montrée
et pour la valeur de son appui.*

*Je lui dois la satisfaction d'avoir
repris goût à l'étude et d'avoir mené
à bien cette Thèse.*

A MA FEMME,

*qui m'a souvent aidé dans mon travail et qui
m'a prodigué ses encouragements.*

A CEUX QUI M'ONT CONSEILLÉ ET DIRIGÉ
A MES DÉBUTS

MEIS ET AMICIS

INFLUENCE

DE QUELQUES SELS MINÉRAUX ET ORGANIQUES

DU PHOSPHORE SUR L'ÉVOLUTION

DU RACHITISME EXPÉRIMENTAL DU RAT

INTRODUCTION

Parmi les affections mises à l'ordre du jour par la question relativement nouvelle des vitamines, le rachitisme occupe une place de choix.

Le rachitisme humain et le rachitisme expérimental, étroitement associés, ont été fouillés par un grand nombre d'auteurs, les uns cherchant les causes, les autres les remèdes.

Si les causes du rachitisme humain sont très complexes, celles du rachitisme expérimental sont plus simples et maintenant bien connues. L'action des différentes sources de vitamine D, en particulier de l'huile de foie de Morue, l'action des rayons solaires ou des rayons ultraviolets, la merveilleuse intégration des rayons ultraviolets par l'ergostérol, ont provoqué une foule de recherches. L'huile de foie de Morue délaissée a reconquis, dans la thérapeutique, une place méritée; des quantités d'« ergostérol irradié » ont emprisonné, dans de petits flacons, les radiations bienfaisantes.

C'est bien rarement, presque par condescendance, qu'on a songé au déséquilibre phospho-calcique. A côté des radiations, des vitamines, des ergostérols plus séduisants sans doute, nous avons cherché à étudier systématiquement les sels minéraux et organiques que le Codex pouvait mettre à notre disposition pour influencer le déséquilibre phospho-calcique.

C'est ainsi que nous avons été amené à expérimenter sur le Rat blanc un certain nombre de sels de calcium, phosphorés ou

non, de sodium, de magnésium et même de zinc, lesquels nous ont donné des résultats intéressants et que nous croyons susceptibles d'applications thérapeutiques.

Nous avons donc tout d'abord exposé, dans une série de chapitres, l'état actuel de la question, essayant de rendre cette mise au point aussi compréhensible que possible pour les non-initiés. Le sujet comporte, en effet, une abondante bibliographie que nous avons résumée succinctement. Ceux d'ailleurs que la question intéresse pourront trouver, à la fin de notre travail, la liste des très nombreux mémoires que nous avons dû consulter.

En ce qui concerne la partie originale du travail, on sait qu'elle est une des plus difficiles à mener correctement pour ceux qui n'ont pas pratiqué, de longue date, ce genre de recherches. Nous sommes reconnaissant à notre maître et ami M. R. LECOQ, pharmacien-chef de l'Hôpital de Saint-Germain-en-Laye, qui nous a suggéré ce travail, d'avoir bien voulu mettre à notre disposition et son laboratoire et une grande partie de son temps. Nous ne saurions trop le remercier de cette précieuse collaboration, qui peu à peu nous a permis de mieux saisir ces problèmes arides et nous a, par la suite, facilité d'ailleurs quelques essais personnels.

Nous avons été frappé, en particulier, de la grande disproportion des résultats obtenus avec les divers sels de calcium sur le rachitisme du Rat et avons pu mettre en évidence l'action anticalcifiente nette de ce métal, même quand le phosphore actif se trouve fourni en doses normalement satisfaisantes.

Un autre point de technique a retenu particulièrement notre attention. On sait combien sont délicates les questions de radiographie des petits animaux, dont les os minuscules sont presque aussi rapidement traversés par les rayons X que les tissus mous. D'autre part, le pharmacien est assez peu familiarisé avec ces manipulations. Nous avons été cependant assez heureux pour mettre au point une technique simple qui nous a donné, au cours de nos examens, toujours satisfaction.

Nous remercions spécialement le chef du service de radiologie de l'Hôpital de Saint-Germain-en-Laye, M. le Docteur

JARRY, qui nous a toujours témoigné la plus grande bienveillance et donné les conseils les plus éclairés.

Nous tenons à marquer notre vive gratitude à notre excellent maître, M. le Professeur FABRE, qui a bien voulu nous inscrire à son laboratoire et assumer la présidence de cette thèse. Son accueil fut toujours bienveillant et affable, et sa haute compétence lui a permis de nous donner plus d'un conseil, dont nous nous sommes empressé de faire notre profit.

Nous remercions M. le Professeur DAMIENS, dont l'autorité et la valeur font l'admiration des jeunes étudiants et aussi des anciens. Nous assurons également de notre sincère reconnaissance M. le Professeur agrégé FLEURY qui, il y a longtemps déjà, dans le laboratoire du regretté Professeur GRIMBERT, a dirigé avec patience nos premières études, que la guerre nous avait forcé à abandonner.

Nous remercions également tous ceux qui, d'une façon ou d'une autre, ont favorisé notre travail : spécialement M. PETIT, directeur de l'hôpital de Saint-Germain-en-Laye, M. le Docteur MORHARDT et M. CRANEGUY, assistant de M. le Docteur JARRY.

CHAPITRE PREMIER

LE RACHITISME HUMAIN

Le rachitisme est une maladie générale du bas-âge, que l'on rencontre aussi bien chez les hommes que chez les animaux. Le rachitisme tire son nom du mot grec *ῥαχίς*, qui signifie « échine, épine dorsale », localisation d'une des plus importantes lésions osseuses de cette maladie. La désignation anglaise, *the rickets*, paraît dérivée du vieux mot normand *riquet*, qui servait à désigner les personnes contrefaites. Nous nous souvenons tous de Riquet à la Houppe.

Le premier travail identifiant cette maladie paraît être la mémorable traité de CLISSON (*De Rachitide*), paru à Londres en 1650.

Le rachitisme se manifeste dès le premier âge surtout chez les enfants non nourris au sein. On le trouve encore fréquemment après le sevrage prématuré, au moment de la formation des premières dents. Ensuite, pendant toute la période de croissance et d'ossification jusqu'aux environs de 18 ans. Il s'agit, dans ce dernier cas, d'un rachitisme tardif.

Les lésions que détermine le rachitisme sont des plus caractéristiques. C'est au début l'apparition, au point de jonction des côtes et des cartilages costaux, de petites nodosités ou nouures qui constituent ce qu'on appelle le chapelet costal des rachitiques. Les extrémités des os longs se tuméfient et augmentent de volume ; les articulations se gonflent, notamment les chevilles, donnant un bourrelet sus-malléolaire. Les os du crâne se ramollissent, les veines du cuir chevelu, des tempes et du front, sont plus ou moins dilatées (*cranio-tabès*). Un des symptômes les plus constants

est la persistance prolongée des fontanelles et des sutures, et le retard notable de leur fermeture. Quand le cranio-tabès se consolide, ce qui se produit vers le huitième ou le neuvième mois, l'ossification qui apparaît dans les parties ramollies aboutit à produire, non du tissu osseux normal, mais du tissu spongioïde. Celui-ci se dépose au niveau des points ramollis et aussi sous le périoste qui recouvre les points centraux d'ossification; il y produit une couche bombée qui se relève par une proéminence de bosses frontales et pariétales, constituant ce que l'on appelle le front olympien et le crâne natiforme.

Plus tard, le thorax s'aplatit latéralement, le sternum se trouve projeté en avant (thorax de poulet ou en carène), une dépression se creuse constituant le « coup de hache rachitique ». Les os longs perdent leur consistance, s'amolissent de plus en plus et s'incurvent sous les contractions des muscles ou sous le poids de l'enfant. Quelquefois, ils s'aplatissent (tibia en lame de sabre). Parfois, les jambes sont portées en dehors et dessinent une sorte de parenthèse (*genu valgum*, enfant bancal), ou en dedans et rappellent la forme d'un X (*genu varum*, enfant cagneux). La colonne vertébrale peut également se déformer, présentant soit une convexité médiane (cyphose), soit une courbure latérale (scoliose) et quelquefois, mais plus rarement, un enfoncement (lordose). Dans les cas très graves, le ramollissement des os devient tel que les fractures spontanées des côtes et des os longs se produisent fréquemment. Tout le système osseux est atteint, les dents elles-mêmes perdent plus de la moitié de leur poids et deviennent friables.

Moins typiques, mais aussi graves, sont les manifestations de l'état général défectueux qui accompagnent les lésions osseuses du rachitisme et qui sont caractérisées par la pâleur des téguments, des troubles oculaires, une augmentation de volume des ganglions, de la gêne respiratoire, des vomissements, des digestions pénibles et des troubles intestinaux (diarrhée ou constipation.) D'ailleurs, ce mauvais état général facilite l'apparition d'affections secondaires qui deviennent, de ce fait, beaucoup plus redoutables pour les petits rachitiques.

Cependant, en règle générale, l'organisme résiste et le rachitisme, avec le temps, se guérit de lui-même. L'ossification reprend. Tout en conservant leurs déformations, les os se recalcifient, la charpente se consolide, l'état général s'améliore.

On a longtemps discuté sur la cause du rachitisme humain : hygiène, air, lumière, surmenage, mauvaise alimentation? On avait remarqué notamment que le rachitisme atteint plus spécialement les grandes villes, les pays industriels à population dense, déprimée par un labeur pénible, par les privations, les excès, soumise à des conditions d'hygiène défectueuse, vivant dans des maisons, dans des rues sans air et sans soleil. A Glasgow, ville industrielle anglaise, on rencontre le rachitisme principalement dans la population pauvre; aux environs de Bombay, au contraire, parmi la population riche. Les coutumes religieuses de ce pays exigent, en effet, la réclusion des femmes et des enfants. Ceux-ci, vivant dans des pièces obscures, privées d'air et de lumière, s'étiolent et, chez eux, le rachitisme est fréquent; tandis qu'il est au contraire peu répandu parmi les éléments de la population pauvre qui, ne pouvant se plier aux exigences de cette coutume, vit davantage au grand air et dans la liberté de la rue.

En même temps que l'absence d'air et de lumière, on a accusé le manque d'hygiène. Cependant, on doit remarquer que le rachitisme est pratiquement inconnu au Groendland, pays peu favorisé par la lumière, puisque pendant 15 semaines, en hiver, le soleil n'apparaît pas au-dessus de l'horizon, et que les habitants vivent alors enfermés dans des huttes qu'ils ne quittent qu'au printemps. Il est vrai que, si les enfants groenlandais manquent manifestement de lumière et d'hygiène, chez eux, l'allaitement artificiel est pour ainsi dire inconnu.

Les troubles nutritifs semblent être, pour une large part, de même que l'absence de lumière, à l'origine d'un grand nombre de cas de rachitisme. Cependant, ce ne sont certainement pas les causes uniques de cette maladie et il convient de tenir compte, avec MARFAN et son école, de certains troubles endocriniens, en particulier de la thyroïde et des toxi-infections diverses,



Fig. 1. — *Enfants rachitiques*. Noter que les membres inférieurs, sous la contraction musculaire et sous le poids du corps s'incurvent en forme d'*X* ou de parenthèse (LECOQ, *Maladies par Carence*).

comme la tuberculose et surtout la syphilis. A vrai dire, l'origine du rachitisme est restée fort obscure jusqu'à la découverte du rachitisme expérimental. C'est, en effet, en cherchant à reproduire sur les animaux, les accidents si fréquemment observés chez l'homme, qu'on a pu se rendre compte de l'importance relative des différentes causes jusqu'alors envisagées. L'histoire du rachitisme expérimental sera, à ce point de vue, particulièrement instructive.

CHAPITRE II

LE RACHITISME EXPÉRIMENTAL

La multiplicité des causes apparentes du rachitisme humain et leur incertitude rendaient très difficiles les recherches pour la production du rachitisme expérimental, aussi de nombreux essais infructueux ont-ils été tentés. Jules GUÉRIN prit une portée de jeunes Chiens dont il sevragea la moitié, qu'il nourrit de viande crue, l'autre moitié étant laissée au lait de la mère. Ces derniers prospérèrent tandis que les premiers devinrent rachitiques. Les insuffisances de ce régime carné sont multiples et il est difficile de tirer, de cette observation, une conclusion quelconque. Il semble cependant que le sevrage prématuré ait eu, ici, un rôle prépondérant. J. BOSC et son élève ALBAREL obtinrent d'ailleurs, de la même façon, des déformations rachitiques chez un jeune Chat et chez un jeune Pigeon. Mais ils notèrent, en outre, que les symptômes de la maladie apparaissaient d'autant plus rapidement et étaient d'autant plus accentués que l'hygiène des cages laissait davantage à désirer. L'alimentation défectueuse se compliquait alors de froid humide, d'obscurité, de manque d'hygiène.

La privation de sel calcaire fut également soupçonnée d'être à l'origine du rachitisme. Mais l'essai tenté par CHAUSSAT sur le Pigeon, puis par Léon TRIPIER sur des Chats, des Chiens et des Poulets, ne permit pas d'obtenir autre chose qu'un ramollissement et une atrophie des os (ostéomalacie). Il faut en venir aux suggestions de FUNK et aux expériences de MELLANBY pour que la cause effective du rachitisme soit enfin entrevue, les recherches étant alors nettement dirigées dans la voie des modifications des régimes alimentaires.

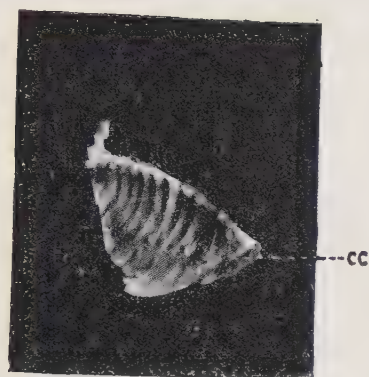
A vrai dire, les modifications envisagées par les expérimentateurs pour la production du rachitisme chez l'animal sont assez éloignées de celles qui sont pratiquement réalisées dans l'alimentation de l'enfant et qui peuvent intervenir dans l'étiologie du rachitisme humain. Elles déterminent cependant, comme nous le verrons, des accidents du même genre et constituent un moyen pratique d'études.

Avant de rappeler dans les grandes lignes les essais effectués sur les divers animaux, nous ne croyons pas inutile d'énumérer brièvement les éléments constitutifs d'un régime alimentaire satisfaisant. Pour être complet, un régime doit apporter

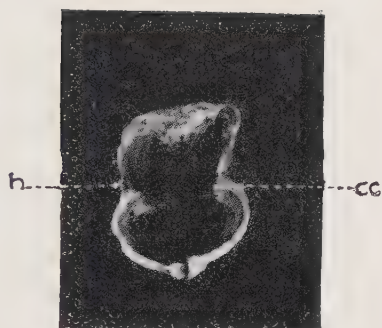
- a) des matières organiques;
- b) des matières minérales.

a) Les substances organiques se subdivisent en 3 grands groupes : *glucides* ou hydrates de carbone, *lipides* ou graisses et *protides* ou substances azotées. Glucides et lipides étant essentiellement constitués de carbone, d'hydrogène et d'oxygène, sont habituellement réunis sous le nom de substances ternaires, tandis que les protides, dans la constitution desquelles figure l'azote, sous forme d'acides animés, forment à part le groupe des substances quaternaires.

A ces substances ternaires et quaternaires, douées de propriétés énergétiques et plastiques, s'opposent des substances organiques agissant à doses infimes et qui ont reçu le nom de *vitamines*. Ces substances sont plus connues par leur effet physiologique certain que par leur composition chimique. Leur absence dans l'alimentation détermine des troubles graves dits *par avitaminose*, ou *par carence*. On peut concentrer les vitamines des aliments sous forme d'extraits en deux fractions : l'une, soluble dans l'eau et dans l'alcool, est dite hydrosoluble et correspond aux *vitamines proprement dites*; l'autre soluble dans les graisses ou liposolubles correspond aux *vitastérines* ou *vitastérols*. On classe parmi les vitastérines, liposolubles, la vitamine A de croissance, antixérophtalmique et anti-infectieuse; la vitamine D, de fixation calcique ou antirachitique, et la vitamine E, de reproduction ou antistérilité.



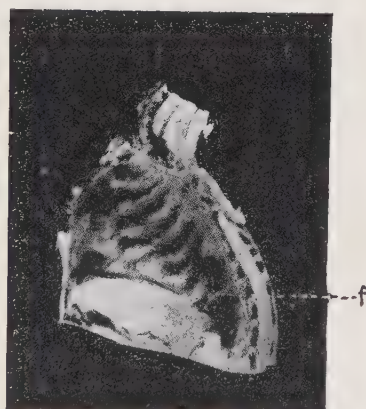
2



3



4



5

Fig. 2 à 5. — Déformations osseuses du rat dans le rachitisme expérimental.
Enfoncement *b* ; nouures chondro-costales *cc* ; cypho-scoliose *cv* ; fractures spontanées *f*.
(Mc COLLUM, SIMMONDS, PARSONS, SHIPLEY et PARK. *Journ. of biol. Chem.*, 1921).

Parmi les vitamines hydrosolubles, on rangera le groupe des vitamines B, constitué par la vitamine B₁, d'équilibre nerveux ou antinévritique; la vitamine B₂, d'utilisation cellulaire, antipellagreuse ou antidermatite, et la vitamine B₃, d'utilisation nutritive; ainsi que la vitamine C antiscorbutique.

b) En dehors des substances organiques, les aliments apportent de l'eau et des sels minéraux : chlorures, phosphates, sulfates, carbonates, etc., ainsi que des métaux comme le calcium, le potassium, le magnésium, le fer et autres, dont l'analyse a signalé la présence dans l'organisme, soit dans les tissus, soit dans les os. Certains éléments comme le manganèse, le cuivre, le zinc, le nickel, le cobalt, l'iode, le fluor, etc., de même que les vitamines, s'y trouvent en doses infimes. Leur rôle apparaît cependant prépondérant. On les désigne, avec Gabriel BERTRAND, sous le nom « d'infiniment petits chimiques ».

Ces substances pourront être fournies soit par des produits naturels, soit par des produits purs ou purifiés. Dans tous les cas, elles devront apporter une certaine proportion de matières encombrantes ou de lest, destinées à entretenir le péristaltisme intestinal et à favoriser l'assimilation des divers produits organiques et minéraux que nous venons d'étudier.

Essais effectués sur le Chien (MELLANBY)

Comme nous le rappelons plus haut, E. MELLANBY fut le premier à obtenir, avec quelque régularité, la production du rachitisme expérimental. Ses essais portèrent sur de jeunes Chiens qu'il soumit à des régimes plus ou moins *pauvres en vitamines liposolubles*. Il est juste de dire qu'à cette époque la fraction liposoluble active n'était pas encore scindée en éléments distincts, et que notamment les vitamines A et D étaient encore confondues.

Citons notamment l'essai suivant, plus particulièrement typique. Un groupe de jeunes Chiens de 4 à 8 mois reçut quotidiennement un régime composé de :

Lait écrémé	250 à 275 cm ³
Pain	<i>ad libitum</i>
Huile de lin	15 cm ³
Levure de bière.....	10 gr.
Chlorure de sodium ...	1 à 2 gr.

et devinrent rachitiques.

Le remplacement de l'huile de lin par une quantité équivalente d'huile de foie de Morue suffisait à prévenir la maladie, tandis que l'addition de viande restait sans effet. M. MELLANBY poursuivit des recherches analogues sur des jeunes Chiens de 5 à 9 semaines. Les animaux recevaient, d'ailleurs, une alimentation très comparable, constituée journallement par :

Petit-lait	175 à 250 cm ³
Pain blanc	<i>ad libitum</i>
Huile de lin	10 gr.
Viande maigre	10 gr.
Levure de bière	1 à 5 gr.
Jus d'orange	2 à 2,5 cm ³
Chlorure de sodium ...	1 gr.

Soumis à ce régime, les chiens présentaient des signes de rachitisme d'autant plus marqués que la croissance était plus rapide. Les dents, en particulier, étaient d'un poids très minime par rapport à leur volume, étant donné leur faible minéralisation en sel calcaire.

En substituant de l'huile de foie de Morue à l'huile de lin, les signes du rachitisme n'apparaissaient pas. Les os et les dents se montraient mieux calcifiés.

De cet ensemble de faits, semblait ressortir très nettement l'importance des vitamines liposolubles et leur rôle dans la protection contre le rachitisme.

Ces résultats ont été cependant contestés presque aussitôt par HESS et UNGER qui prétendirent que : 1° la présence de la fraction liposoluble, même en excès, n'évite pas, à coup sûr, le rachitisme ; 2° qu'un régime pauvre en vitamines liposolubles n'entraîne pas forcément le rachitisme.

D'autre part, PATON et WATSON montrèrent qu'un régime riche en crème, et par conséquent en éléments liposolubles actifs

pour la croissance, n'empêche pas l'apparition du rachitisme chez le jeune Chien confiné au laboratoire.

Ces divergences peuvent s'expliquer très simplement du fait que le beurre et l'huile de foie de Morue agissent différemment, l'huile de foie de Morue apportant un élément antirachitique qui ne paraît se trouver ni dans la crème ni dans le beurre. D'ailleurs, LESNÉ, VAGLIANO et CHRISTOU assurent que la fraction liposoluble du beurre ne joue pas un rôle protecteur contre le rachitisme, mais au contraire que, favorisant la croissance, elle ne peut qu'augmenter l'effet rachitisant du régime.

Essais effectués sur le Chat (Mc KAY)

Mc KAY, en 1921, a expérimenté sur le chat un régime très voisin de celui proposé par MELLANBY et constitué de :

Lait écrémé	140 à 175 cm ³
Huile d'olive	environ 5 cm ³
Pain blanc	20 gr.
Extrait de levure	1 à 2 gr.
Jus d'orange	0,5 cm ³

Ce régime contient, de même que le précédent, peu de vitamines liposolubles. Il semble cependant que les résultats ainsi obtenus soient moins nets sur le Chat que sur le Chien. Les lésions sont minimales et leur identification avec celles du rachitisme reste douteuse. Elles semblent plutôt se rapprocher, selon TOZER, de celles qui sont provoquées chez le Cobaye par la carence en vitamine C.

Essais effectués sur le Rat (SHERMAN et PAPPENHEIMER, McCOLLUM)

Avec les travaux de SHERMAN et PAPPENHEIMER, une idée nouvelle prend naissance : celle du rôle primordial de la *carence en phosphore* dans la production du rachitisme expérimental.

Ces auteurs montrèrent, en effet, en utilisant le Rat blanc, qu'il est facile de produire, en 21 jours environ, un rachitisme typique à l'aide du régime 83 ci-après :

Farine commerciale.....	95 gr.
Lactate de calcium.....	3 —
Chlorure de sodium.....	2 —

Des résultats identiques furent observés aussi bien avec le régime 84, comportant en outre, une légère addition de citrate ferrique (0,1 %).

La guérison des lésions rachitiques était obtenue facilement par l'emploi du régime 85 dont nous donnons ci-après la composition centésimale :

Farine commerciale.....	95 gr.
Lactate de calcium.....	2,5 —
Chlorure de sodium.....	2 —
Citrate ferrique.....	0,1 —
Phosphate de potassium (PO^4HK^2).....	0,4 —

Le simple fait d'avoir comblé la carence en phosphore par addition de phosphate de potassium paraît donc avoir supprimé la cause du rachitisme. Cependant, le régime préconisé comporte de multiples déficiences. Il lui manque notamment : 1^o un certain nombre d'acides aminés indispensables à la croissance; 2^o des vitamines liposolubles et même des vitamines hydrosolubles lesquelles sont également indispensables au bon développement de l'organisme animal; 3^o un certain nombre d'éléments minéraux tels que le magnésium, le manganèse et d'autres corps, alors que le calcium s'y trouve en large excès sous forme de lactate de calcium.

Quoiqu'il en soit, les résultats sont assez constants et le rachitisme ainsi occasionné se montre semblable au rachitisme humain avec élargissement des épiphyses des os longs, nodosités chondro-costales, courbure de la colonne vertébrale et fractures spontanées des côtes et des os longs. Notons que le phosphate de sodium se montre pratiquement aussi actif que le phosphate de potassium, mais que certaines combinaisons phosphorées organiques ont une action beaucoup moins nette.

C'est ainsi que la caséine, débarrassée de sa fraction liposoluble par extraction prolongée à l'alcool et à l'éther, ne donne

pas une protection complète, même quand on en introduit 15 % dans le régime 84, apportant une quantité de P environ trois fois supérieure à celle qui est nécessaire sous forme de phosphate de sodium ou de potassium. De même, la phytine serait loin de protéger en fonction de sa teneur en phosphore.

Tenant compte des objections qui leur furent faites, PAPPENHEIMER et ses collaborateurs constituèrent, par la suite, un régime de même type dans lequel la farine se trouve complétée par une source de matières azotées (albumine d'œuf), par de la graisse de beurre et par un mélange salin approprié. Nous en donnerons d'ailleurs ultérieurement la formule détaillée (p. 23).

Ce régime (*régime D*, fréquemment appelé à tort « régime 85 »), produit d'ailleurs chez le Rat blanc un rachitisme aussi net et dans les mêmes délais.

Mc COLLUM et ses collaborateurs essayèrent de pénétrer plus intimement cette question et soumirent plus de 2.000 Rats à 300 régimes différents. Dès le début, deux éléments qui parurent essentiels retinrent leur attention : à savoir, le *calcium* et la *fraction liposoluble*.

Ils constatèrent, en particulier, que le rachitisme pouvait être obtenu par un régime pauvre en calcium et en facteur liposoluble comme le régime 2249, aussi bien qu'avec un régime pauvre en facteur liposoluble mais trop riche en calcium comme dans le cas du régime 2869.

A titre indicatif, nous reproduisons ci-après ces deux régimes :

Régime 2249

Blé entier	30	gr.
Maïs entier	20	—
Riz glacé	12	—
Avoine écrasée	11,5	—
Pois	12	—
Haricots secs	12	—
Bicarbonate de sodium	1,5	—
Chlorure de sodium	1	—

Régime 2869

Blé entier	28	gr.
Maïs entier	20	—
Riz glacé	9,5	—
Avoine écrasée	9,5	—
Pois	9,5	—
Haricots secs	9,5	—
Muscle de bœuf	10	—
Chlorure de sodium	1	—
Carbonate de calcium	1	—

Par la suite, les auteurs constatèrent que la carence en vitamine A n'a pas besoin d'être absolue. Il semblait même préférable que cette vitamine fut donnée en quantité suffisante pour prévenir efficacement la xérophtalmie et stimuler la croissance, afin de favoriser l'apparition de lésions plus graves en empêchant l'animal de se cachectiser trop rapidement.

L'importance du rapport *calcium : phosphore* fut en outre mise en évidence, l'insuffisance en phosphore se montrant d'autant plus préjudiciable que la proportion de calcium (sous forme de carbonate ou de lactate) était plus élevée. C'est ainsi que Mc COLLUM, SIMMONDS, SHIPLEY et PARK furent amenés à proposer le régime 3127 et le régime 3143.

Le régime 3127 était constitué de :

Avoine	40	gr.
Gélatine	10	—
Gluten de blé.....	7	—
Dextrine	39	—
Chlorure de sodium	1	—
Chlorure de potassium	1	—
Carbonate de calcium.....	2	—

Les déficiences de ce régime portent à la fois sur la teneur en phosphore et en facteur liposoluble A. Le calcium est en outre fourni en excès.

Quand on élève le contenu en phosphore de ce régime en substituant 2 gr. 5 de phosphate bicalcique à 2 % de carbonate de calcium, le rachitisme n'apparaît pas,

Le régime 3143 qui fut également préconisé et que nous reproduirons dans le chapitre suivant (p. 24), offrait sur le précédent l'avantage d'apporter, avec une plus forte proportion de graines entières, assez de facteur antixérophthalmique pour mettre les Rats en expérience à l'abri des effets de cette carence.

Ultérieurement, ces auteurs se sont demandé si toutes les sources de vitamines liposolubles : beurre, huile de foie de Morue, etc., étaient aptes à prévenir ou guérir le rachitisme. Il leur est apparu qu'elles se comportent différemment suivant leur origine.

Les vitamines du beurre n'interviennent efficacement chez le Rat qu'en présence d'une quantité de chaux égale au moins à la moitié de la normale, tandis que les vitamines de l'huile de foie de Morue se montrent encore actives en présence de $1/15$ de la proportion normale.

C'est ainsi que l'on fut conduit à envisager deux types de vitamines liposolubles : l'une spécialement antixérophthalmique (fraction A) et l'autre plus nettement antirachitique (fraction D) présidant à la fixation du calcium sur les os.

La réalité de cette conception fut d'ailleurs mise en évidence par l'étude de l'action de l'huile de foie de Morue avant et après oxydation. Avant l'oxydation, l'addition d'une très faible dose d'huile de foie de Morue à un régime guérit ou prévient le rachitisme et la xérophthalmie.

Après une oxydation de douze à vingt heures par un courant d'air à 100° , l'huile de foie de Morue perd son pouvoir antixérophthalmique et ne conserve qu'une partie de son pouvoir antirachitique, ce qui prouve que l'oxydation a détruit la fraction liposoluble A sans détruire ce que MC COLLUM appelle « cette autre substance qui joue un rôle important dans la croissance des os » (*facteur antirachitique*).

MC COLLUM, POWERS et PARK ont en outre établi l'influence de la lumière solaire, ainsi que des radiations ultraviolettes de la lampe de quartz sur la prévention du rachitisme expérimental, les animaux ne contractant avec certitude la maladie que lorsqu'ils se trouvaient maintenus à l'obscurité ou à l'abri de la

lumière directe, les vitres ordinaires suffisant à arrêter la majorité des radiations actives.

Essais effectués sur le Lapin

En 1922, DECHAMBRE et MALTERRE ont observé des symptômes rachitiques chez de jeunes Lapins de 3 semaines en les mettant, avec leur mère, à un régime constitué d'une pâtée de farine de manioc et de lait écrémé bouilli, complété par quelques graines de céréales.

GOLDBLATT et MORITZ préconisèrent en 1925, pour les Lapins, un régime rachitigène comportant de moins nombreuses insuffisances et dont la composition centésimale est la suivante :

Albumine d'œuf.....	20 gr.
Amidon de blé.....	50 —
Huile de coton	15 —
Mélange salin n° 4	5 —
Carbonate de calcium.....	2 —
Levure de Fleischmann	5 —
Farine de luzerne	5 —

MELLANBY et KILLICK obtinrent également de belles lésions de rachitisme chez les Lapins en employant un régime naturel composé de :

Avoine	4 gr.
Son.....	1 —
Carbonate de calcium.....	1,5 —
Jus de citron décitraté	q. s.

Pendant sept semaines, ils constatèrent de la perte d'appétit. Le régime étant maintenu, la mort survint.

Essais effectués sur le Cobaye (M^{me} RANDOIN et LECOQ)

Le Cobaye est, comme on le sait, employé habituellement pour l'étude des accidents scorbutiques. On peut imaginer l'intérêt qu'il y aurait eu à produire, avec des moyens distincts et

appropriés, d'une part le rachitisme et d'autre part le scorbut sur le même animal, ces affections présentant toutes deux des troubles importants de l'ossification. On aurait pu mieux saisir ainsi la nature du scorbut et celle du rachitisme et en établir, avec plus de précision, les différences essentielles.

Tentés par ce problème, Mme L. RANDOIN et R. LECOQ ont essayé, en 1930, de produire du rachitisme chez les jeunes Cobayes. Ils ne purent malheureusement y parvenir.

LECOQ montra d'ailleurs ultérieurement qu'il est possible de provoquer chez le Cobaye, des troubles humoraux analogues à ceux que l'on observe chez le Rat rachitique, mais que, réagissant avec sa sensibilité particulière, cet animal présente, au lieu de lésions rachitiques, un état ostéodystrophique voisin précisément du scorbut expérimental.

*
* * *

Des expériences précédentes, il résulte très clairement que le Rat est l'animal de choix pour la réalisation du rachitisme expérimental. Il est, d'ailleurs, d'un maniement commode et d'un encombrement peu important. Il est, en outre, aisé d'avoir des portées de Rats assez nombreuses pour effectuer des essais dans des conditions très rigoureusement comparables.

La production de ce rachitisme est essentiellement sous la dépendance : a) de l'absence de la vitamine antirachitique; b) d'un déséquilibre phospho-calcique, ce déséquilibre étant, de préférence, obtenu par un large excès de calcium et l'absence de lumière vive, spécialement de radiations ultraviolettes.

On peut se demander si le rachitisme expérimental obtenu chez les animaux est rigoureusement comparable au rachitisme humain.

Histologiquement, il existe certaines différences incontestables que MARFAN, en particulier, a bien précisées et dont la plus importante est l'absence de lésions médullaires.

Il est, en outre, bien évident qu'en aucun cas l'enfant n'est

soumis à des régimes strictement comparables à ceux qui sont utilisés dans les expériences que nous avons relatées précédemment.

Cependant les régimes expérimentaux ont principalement comme effet de provoquer des troubles de l'assimilation intestinale du phosphore, par suite d'une augmentation anormale du pH. Il paraît très admissible de supposer que des perturbations différentes arrivent à produire, chez l'enfant, des manifestations du même ordre.

S'il n'est pas absolument superposable au rachitisme humain, le rachitisme expérimental reste cependant un moyen pratique pour l'étude des substances utilisées dans le traitement du rachitisme. C'est, en effet, sur l'animal, qu'ont été mises en évidence les incontestables propriétés antirachitiques de l'ergostérol irradié et c'est encore par ce moyen biologique que les médications à base d'ergostérol irradié sont actuellement dosées.

CHAPITRE III

CHOIX D'UN RÉGIME RACHITIGÈNE

D'après ce qui a été établi dans le chapitre précédent, un régime rachitigène-type devra contenir tous les éléments nécessaires à la croissance du rat — pris comme animal réactif —; comporter un déséquilibre suffisamment accusé de calcium par rapport au phosphore et manquer le plus possible de vitamine antirachitique.

Il est certain que les premiers régimes que MELLANBY a adoptés pour le rat ne peuvent être retenus parce que trop incomplets dans leur composition et trop inconstants dans leurs effets.

Un régime très commode et actuellement encore très employé est le *régime* 84 de SHERMANN et PAPPENHEIMER, proposé en 1921 et dont nous avons déjà parlé.

Il se compose de :

Farine de blé commerciale	95	gr.
Lactate de calcium	2,9	—
Chlorure de sodium	2	—
Citrate ferrique	0,1	—

$$P = 0,087 \quad Ca = 0,550 \quad \frac{Ca}{P} = 6,3$$

La carence en phosphore est la caractéristique de ce régime, mais il y manque également des acides aminés, des graisses, des protéines, des sels minéraux.

PAPPENHEIMER, MC CANN et ZUCKER ont en outre préconisé un régime (*régime* 85 C) dont le déséquilibre phospho-calcique est inverse, comportant, par conséquent, un large excès de phosphore par rapport au calcium et constitué ainsi qu'il suit ;

Farine de blé commerciale.....	95	gr.
Phosphate bipotassique (PO^4HK^2).	2,9	—
Chlorure de sodium	2	—
Citrate ferrique	0,1	—

$$\text{P} = 0,609 \quad \text{Ca} = 0,018 \quad \frac{\text{Ca}}{\text{P}} = 0,03$$

Il faut reconnaître toutefois que les lésions rachitiques ainsi obtenues sont moins typiques que les précédentes et que, d'ailleurs, la totalité des expérimentateurs s'est ralliée, depuis, au régime comportant un large excès de calcium.

PAPPENHEIMER, MC CANN et ZUCKER ont en particulier proposé une ration dans laquelle la plupart des insuffisances du régime 84 se trouvent comblées. Ce régime, appelé à tort régime 85, par certains auteurs, répond à la composition centésimale ci-après :

Régime D

Farine de blé commerciale	80,9	gr.
Albumine d'œuf	10	—
Graisse de beurre	5	—
Mélange salin Z 84	4,1	—

$$\text{P} = 0,110 \quad \text{Ca} = 0,291 \quad \frac{\text{Ca}}{\text{P}} = 2,6$$

Mélange salin Z 84

ClK	85	IK	0,020
CO^3Na^2 anhydre	85	SO^4Mn	0,078
CO^3Mg	28,6	FNa	0,240
Lactate de calcium	200	Alun de potassium.....	0,024
Citrate ferrique	10		

Ce régime est incontestablement supérieur au précédent parce qu'il contient, en dehors de la farine de blé, les protéines du blanc d'œuf, la vitamine A du beurre et les éléments minéraux du mélange salin Z 84. D'autre part, MC COLLUM, SIMMONDS, SHIPLEY et PARK ont proposé le régime suivant :

Régime 3143

Blé entier	5 gr.
Maïs entier	33 —
Gélatine	15 —
Gluten de blé	15 —
Chlorure de sodium	1 —
Carbonate de calcium.....	3 —

$$P = 0,3019 \quad Ca = 1,331 \quad \frac{Ca}{P} = 4,4$$

Ces deux régimes (D et 3143) ont malheureusement l'inconvénient de renfermer une forte proportion de céréales ou de farines, éléments complexes de qualité variable selon leur origine.

Or, Mc COLLUM et ses collaborateurs ont constaté ultérieurement que la substitution du blé dur au blé tendre est une cause fréquente d'insuccès. Ils ont été amenés ainsi à préconiser, sous les numéros 4025 et 4026, de nouvelles formules plus synthétiques, mais qui sont de réalisation longue et difficile du fait qu'elles nécessitent d'importantes purifications.

Ces régimes sont ainsi constitués :

Régime 4025

Germe de blé	5 gr.
Gélatine	10 —
Albumine d'œuf	10 —
Gluten de blé	12 —
Agar-agar	2 —
Dextrine	49,35 —
Graisse de beurre	5 —
Mélange salin 37	5,15 —
Carbonate de calcium	1,50 —

Régime 4026

Germe de blé	5 gr.
Caséine purifiée	20 —
Gélatine	5 —
Gluten de blé	5 —
Agar-agar	2 —
Dextrine	52,2 —
Graisse de beurre	5 —
Mélange salin 38	4,3 —
Carbonate de calcium	1,5 —

Mélange salin 37

CO^3Ca	1,50
ClK	1
ClNa	1
CO^3NaH	0,40
OMg	0,20
$\text{SO}^4\text{Fe} + 7 \text{OH}^2$	0,20
PO^4KH^2	0,85

Le *mélange salin 38* est identique au *mélange salin 37* avec cette différence qu'il ne comporte pas l'addition de phosphate de potassium, la caséine fournissant une quantité de phosphore suffisante.

Cependant, malgré toutes les précautions, il arrive que ces derniers régimes ne donnent pas entière satisfaction : l'emploi de beurre d'été apportant de petites quantités de vitamine D antirachitique suffisant à fausser la conclusion.

Il y avait donc intérêt, d'une part, à éviter les régimes à base de graines et, d'autre part, à ne chercher l'emploi de substances purifiées, de préparation simple et de valeur constante.

C'est pourquoi nous nous sommes adressé au régime RL préconisé par Mme RANDOIN et LECOQ, en 1927.

La composition centésimale de ce régime est la suivante :

Régime RL

Peptone de viande	17
Levure de bière sèche pulvérisée ...	3
Graisse de beurre	5
Huile d'olive	5
Saccharose.....	65
Mélange salin Z 84	4
Lactate de chaux	1

$$P = 0,134 \quad Ca = 0,466 \quad \frac{Ca}{P} = 3,5$$

La teneur en phosphore peut varier selon la matière première utilisée de 0,120 à 0,187 %, la teneur en calcium oscillant elle même de 0,420 à 0,450. Le rapport Ca : P peut être ainsi compris

entre 2,3 et 3,75 sans d'ailleurs que ces variations aient une influence sur les propriétés rachitigènes du traitement.

La préparation d'un tel mélange n'exige pas de précautions exagérées ni de matériel spécial, ce qui, en pratique, est un avantage intéressant. On se contente de bien malaxer les différentes substances au mortier, sans qu'il soit nécessaire d'y ajouter d'eau, ni de faire subir aucune cuisson. Tout en restant simple, il paraît contenir le plus grand nombre possible d'éléments indispensables à la croissance des animaux, en particulier les vita-

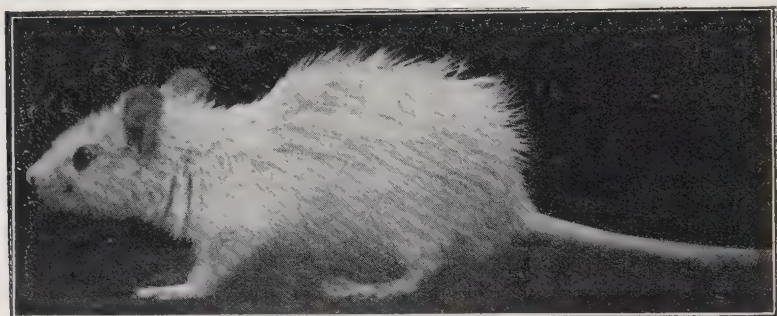


Fig. 6. — Rat rachitique soumis au régime de M^{me} RANDOIN et LECOQ (d'après *Les Aliments et la Vie*).

mines et les sels minéraux. La meilleure preuve en est fournie dans le graphique ci-contre donnant la croissance d'un jeune Rat soumis pendant trois mois à ce régime. Celle-ci s'est toujours maintenue, quoique légèrement inférieure à la normale.

Le régime RL a d'ailleurs été repris par un certain nombre d'expérimentateurs auxquels il a donné entière satisfaction : notamment FABRE, SIMONNET, J. ALQUIER, H. LABBÉ et leurs collaborateurs. C'est pour cette raison que nous l'avons choisi pour nos expériences.

Les Rats qui doivent être soumis à ce régime sont pris de préférence à l'âge de 4 semaines à un mois, lorsqu'ils pèsent entre 30 et 45 grammes. Les Rats blancs (albinos) et les Rats noir et blanc conviennent également ; mais nous avons employé constamment, pour nos essais, la première espèce.



Fig. 7. — Courbe de croissance d'un rat rachitique soumis au régime rachitigène de M^{me} RANDOIN et LECOQ. Les poids sont portés en ordonnées, en grammes, et la durée de l'expérience en abscisses, en jours (F. VILLUIS).

On les dispose dans des cages de treillage galvanisé à mailles suffisamment larges, du moins quant au fond, pour laisser passer les déjections, lesquelles sont reçues sur un double fond de tôle.

La ration du *régime RL* est de 15 grammes environ par jour et par Rat, donnée en deux fois dans des mangeoires métalliques. De l'eau distillée est fournie à volonté dans un récipient de verre ou de porcelaine. Du papier filtre est présenté sous forme de petites boules que l'animal peut grignoter à son gré et qui sont du reste remplacées dès qu'elles se trouvent souillées. Les Rats en expérience doivent être placés dans une pièce obscure, laquelle peut être momentanément éclairée d'une ampoule rouge du type photographique.

La température doit être modérée. On supprimera également très soigneusement toute cause d'humidité ou de condensation d'eau sur les parois proches des cages, cette humidité étant le plus souvent préjudiciable à la santé et au bon développement des animaux. C'est d'ailleurs ce qu'évitera une bonne aération.

Dans ces conditions d'air, de lumière et d'hygiène, le *régime RL* donne, sur des Rats de 30 à 45 grammes, des signes très nets de rachitisme.

Les Rats en expérience sont pesés et examinés tous les deux jours, afin de pouvoir suivre les effets, sur la croissance, du régime rachitigène et, ultérieurement, des substances qui y sont ajoutées.

Il convient, en particulier, d'éliminer tous les animaux dont le poids reste stationnaire ou diminue, car l'inanition est une cause d'erreur sur laquelle nous aurons d'ailleurs à revenir par la suite.

Le rachitisme se manifeste par un ramollissement du squelette, un élargissement des épiphyses des os longs perceptible aux articulations et par l'apparition d'un double chapelet chondrocostal. Ultérieurement, et si le régime est prolongé, des fractures spontanées peuvent apparaître, ainsi que des déviations de la colonne vertébrale. Il est à noter que ces déformations ne sont appréciables à l'examen clinique que par une



Fig. 8. — Dispositif utilisé pour la radiographie des rats rachitiques (Service de radiographie de l'Hôpital de Saint-Germain-en-Laye).

personne très exercée et qu'il est toujours préférable de s'adresser, pour plus de certitude, à l'examen radiographique.

Systématiquement, nous avons donc radiographié nos Rats, suivant la commodité, le 6^e, le 7^e ou le 8^e jour de l'expérience. Une fois assuré de l'existence du rachitisme, nous avons ajouté, dans les diverses proportions que nous préciserons ultérieurement, les substances dont nous voulions juger l'effet curatif. Une seconde radiographie était prise 10 jours après la première pour apprécier les résultats obtenus.

TYPE D'UNE EXPÉRIENCE

(donné à titre indicatif)

Oblention d'animaux rachitisés et essai d'une addition de 1 gr. 17% de Phosphate disodique au Régime RL

N ^o s des Rats	125 Rouge	126 Bleu	127 Jaune	128 Marron	129 Violet	130 Vert	Les Rats portent une tache de couleur différente pour éliminer toute erreur.
	Poids	Poids	Poids	Poids	Poids	Poids	
Mercredi ...	36 gr.	38 gr.	40 gr.	41 gr.	42 gr.	43 gr.	Régime RL 15 gr. par Rat 8 jours.
Vendredi ...	38 -	36 -	43 -	43 -	41 -	45 -	
Lundi	40 -	30 -	45 -	49 -	42 -	50 -	
Mercredi ...	42 -	mort	47 -	51 -	40 -	51 -	
Radiographie ..	Bon Rachitisme	Mauvais Calcificat. inanition	Bon Rachitisme	Bon Rachitisme	Manque de croissance Rachitisme peu accusé Éliminé	Bon Rachitisme	Examen général, spécialement articulation Tibio-fémorale.
	Témoin Régime RL		Témoin Régime RL	Phosph. Na 1 gr. 17%		Phosph. Na 1 gr. 17%	Régime RL additionné de 1 gr. 17 de Phosphate disodique %. 10 jours
Vendredi ...	40 gr.		48 gr.	56 gr.		55 gr.	
Lundi	46 -		54 -	61 -		59 -	
Mercredi ...	50 -		58 -	64 -		66 -	
Samedi	56 -		64 -	66 -		70 -	
Radiographie ..	Rachitisme		Rachitisme	Calcificat.		Calcificat.	Examen général, spécialement articulation Tibio-fémorale. — Autopsie.

Pour mener à bien l'opération délicate de la radiographie, nous avons dû nous rendre compte, dans un certain nombre d'expériences, des meilleures conditions qui devaient nous donner les clichés les plus lisibles. Nous avons pu utiliser et compléter les connaissances que nous avons acquises au cours de séances de travaux pratiques.

A cet effet, nous avons effectué un certain nombre de radiographies en faisant varier le *voltage* qui, en augmentant, donne des rayons de plus en plus pénétrants, ou l'*intensité*, avec la-



Fig. 9. — Radiographie d'un Rat soumis 6 jours au régime racibiligène RL.

Noter l'élargissement des extrémités tibiales et humérales.

quelle varie le nombre des rayons. Le voltage influe sur le qualité, l'intensité sur la quantité des rayons X.

Nous nous sommes aperçu qu'un excès de tension donnait des clichés gris par suite de rayons trop pénétrants; l'excès d'intensité, des clichés trop durs et peu lisibles, par suite d'une trop grande quantité de rayons. Nous avons donc cherché un équilibre entre la tension et l'intensité, capable de nous donner de bons clichés et nous sommes arrivé à prendre nos radiographies dans les conditions suivantes :

Nous avons utilisé un tube PHILIPPS type DN, à refroidissement à eau. Le filament métallique de la cathode étant chauffé par un courant de 4 volts, les radiographies ont été exécutées avec une tension de 80.000 volts et une intensité de 25 milliampères. Le courant du circuit primaire était celui de la ville de Saint-Germain-en-Laye, 110 volts et 50 périodes, et l'appareil de transformation utilisé, un appareil DUTERTRE à contact tournant, qui donnait le courant secondaire.

Les Rats ont été placés à 85 cm. de l'anticathode, sur un châssis contenant le film placé entre double écran HEYDEN. Des plaques de plomb mobiles permettaient de fractionner l'utilisation du film, en suivant sur le châssis des lignes de repère. Les Rats, attachés aux quatre pattes par des nœuds coulants, étaient maintenus aussi bien allongés que possible, par deux personnes. Le point délicat était de saisir le moment où l'animal, gêné par cette position anormale, avait cessé de crier et de se débattre, conditions essentielles pour obtenir un cliché net. Le temps de pose employé a été de 2/10 de seconde pour des films LUMIÈRE (Radio-film Plavic).

C'est spécialement sur la couche chondrocalcaire des extrémités des tibias et des humérus que devait porter l'attention. Cette zone cesse de produire du tissu osseux et s'élargit anormalement au cours du rachitisme.

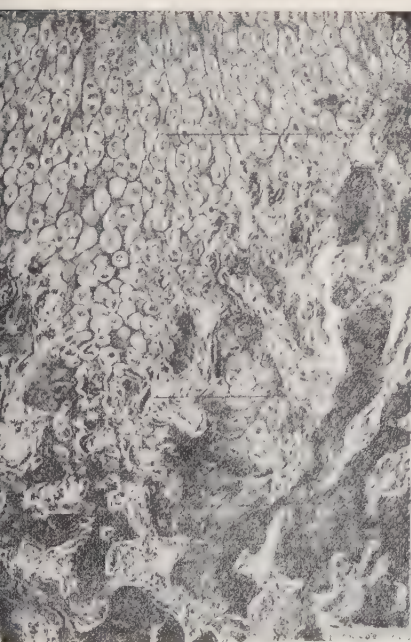
L'expérience étant terminée, il est d'ailleurs possible de vérifier l'exactitude des images radiographiques par un examen histologique des coupes de la tête du tibia ou des articulations chondrocostales,



Rat rachitique (agr×20)
CH, Hypertrophie du cartilage
et de la substance fondamentale.



Rat normal (agr×20)
TOH, Travées osseuses haversiennes. — LO, ligne d'ossification. — CC, cartilage de conjugaison — OS, os spongieux de l'épiphyse. — MR, moelle rouge. — CA, cartilage articulaire. — P, périoste. — OP, os périosté.



Rat rachitique (agr×200)
CH, Désorientation du cartilage hypertrophié. — TO, travées osseuses amincies et très faiblement orientées sur le bord seulement. — VD, vaisseaux orientés.



Rat normal (agr×200)
RC, Résidus du cartilage normal. — CS, cartilage sérié. — CH, cartilage hypertrophié. — TS, travées osseuses (zone de calcification). — VO, vaisseaux entourés d'ostéoblastes.

Dans la couche chondrocalcaire, on note, au cours du rachitisme, un manque absolu d'ossification, l'irrégularité et l'augmentation des cellules cartilagineuses; dans la zone ossiforme, la production en excès d'un tissu conjonctif de réaction, désigné sous le nom de tissu ostéoïde.

Si l'on supprime le déséquilibre phospho-calcique du traitement, ou si l'on ajoute à celui-ci une source de vitamine antirachitique, les lésions provoquées disparaissent, le cartilage de prolifération diminue rapidement et se réduit à quelques rangées de cellules régulièrement disposées, la zone d'ossification redevient alors constituée de fortes trabécules normalement situées, disposées en colonnes de cellules parallèles.

A la radiographie, la tête de l'os apparaît ainsi directement posée sur l'os lui-même dont il ne se trouve séparé que par une ligne mince.

Un fait est particulièrement intéressant et permet de montrer qu'il s'agit d'une perturbation de la composition des humeurs et non d'un arrêt simple de la formation des os. Si l'on plonge des os rachitiques de Rat dans du sérum de Rat normal, on voit immédiatement se déposer sur le cartilage proliféré, du carbonate et du phosphate de chaux.

Ce trouble humoral profond se manifeste, en règle générale, par une hypocalcémie et, plus régulièrement, par une hypophosphatémie.

Chez le Rat normal soumis aux régimes variés, la teneur des os en phosphore reste constante quel que soit le poids, et par conséquent l'âge de l'animal. Mais la proportion de cendres et de calcium augmente en même temps que le poids vif.

La composition minérale des os de Rats, atteints de rachitisme expérimental provoqué à l'aide du régime *RL*, peut différer selon la rapidité de la croissance. Chez les Rats dont la croissance a été rapide et dont les lésions rachitiques sont plus graves, la déminéralisation du tissu osseux est très accentuée; la teneur des os en cendres, calcium, phosphore, est, pour les rachitiques à croissance rapide, nettement inférieure à celle que l'on trouve chez les Rats normaux de même poids.

Les chiffres suivants que nous empruntons à J. ALQUIER viennent à l'appui de cette constatation.

Durée du régime rachitigène	Poids du Rat		Pour 100 gr. d'os sec		
			Cendres	Calcium	Phosphore
43 jours	80 gr.	Rat normal	43.4	14.19	9.41
		Rat rachitique	42.3	13.64	9.174
43 jours	110 gr.	Rat normal	49.	17.	9.6
		Rat rachitique	40.3	14.48	7.76
47 jours	80 gr.	Rat normal	43.4	14.19	9.41
		Rat rachitique	39.84	14.18	8.848
48 jours	100 gr.	Rat normal	46.5	16.25	9.5
		Rat rachitique	38.612	13.22	6.812
49 jours	90 gr.	Rat normal	45.3	16.	9.5
		Rat rachitique	45.3	16.85	9.186
71 jours	100 gr.	Rat normal	46.5	16.25	9.5
		Rat rachitique	36.53	12.40	7.1

Les résultats obtenus également avec le régime RL par H. LABBÉ sont du même ordre. Cet auteur note, en effet, que la teneur en acide phosphorique est sensiblement constante chez les sujets normaux et plus élevée que chez les sujets rachitiques où l'on constate, après 20 jours, un abaissement de 2 % environ.

Etant donné le parallélisme observé par tous les expérimentateurs entre l'image radiographique et l'examen chimique de la décalcification osseuse des animaux en expérience, nous nous sommes borné à utiliser cette méthode, plus facile à mettre en œuvre lorsqu'elle s'applique à un aussi grand nombre d'animaux.

Nos essais curatifs ont uniquement porté sur les modifications du rapport phospho-calcique du régime. Ce sont ces essais que nous exposerons au cours des chapitres qui vont suivre, lesquels s'appuieront d'abord sur l'action des différents sels de calcium, ensuite sur différentes sources de phosphore inorganique, puis sur l'action des glycérophosphates, en tenant compte de l'action secondaire que peuvent exercer les métaux engagés dans ces combinaisons.

CHAPITRE IV

ROLE DU CALCIUM ET DU PHOSPHORE

Si l'hypophosphatémie est un signe plus constant du rachitisme expérimental que l'hypocalcémie, il n'en est pas moins vrai que celle-ci est fréquemment observée et que, notamment, l'adjonction d'huile de foie de Morue en tant que source de vitamine antirachitique est toujours suivie d'une élévation très nette de la calcémie, laquelle peut même, dans ces conditions, dépasser largement la normale.

Il était donc intéressant de chercher les modifications qui pouvaient être apportées au *régime RL* par l'adjonction de différents sels de calcium. Etant donné que la proportion de calcium est, dans ce régime, assez largement exagérée, comme du reste dans tous les régimes rachitigènes habituellement utilisés, il semblait, à priori, que l'addition d'une nouvelle source de calcium ne pouvait avoir d'action curative évidente.

On était en droit de se demander, cependant, si certains sels calciques, différents par leur fraction acide, ne pouvaient pas intervenir plus efficacement que certains autres, notamment le chlorure de calcium dont on connaît l'action rapide sur la calcémie.

Il était en outre également intéressant de rechercher comment se comporteraient les divers phosphates de calcium, dans lequel du phosphore, ajouté parallèlement au calcium, entre en jeu.

A cet effet, nous avons choisi des sels calciques d'acides variés, organiques et minéraux, figurant au Codex, auxquels nous avons adjoint un nouveau venu dont on a vanté ces derniers temps les hautes propriétés calcifiantes : le gluconate de calcium.

Le *lactate de calcium*, décrit au Codex de 1884 et supprimé au Codex 1908, répond à la formule $(C^2H^5O^3)^2 Ca + 5OH^2$. De poids moléculaire 308, il contient 12,98 % de calcium, il est obtenu par saturation d'acide lactique et fermentation au moyen de carbonate de calcium pur. Il se présente sous la forme d'une poudre blanche, grenue, soluble dans l'eau.

Le *gluconate de calcium* pur est un sel blanc, soluble, assimilable, renfermant 9,3 % de calcium et présentant selon, les thérapeutes qui le préconisent, toutes les propriétés physiologiques de l'ion calcium seul.

Le *carbonate de calcium*, de formule CO^3Ca et de poids moléculaire égal à 100, contient 40 % de calcium. Il est inscrit au Codex de 1908 où il remplace la craie préparée du Codex de 1884. Il s'obtient par double décomposition entre une solution de carbonate de sodium neutre officinal et une solution de chlorure de calcium officinal. Il se présente sous la forme d'une poudre blanche, sans goût, insoluble dans l'eau.

Il entre dans la composition des poudres, des cachets, des comprimés se proposant d'agir sur la calcification et le rachitisme.

Le *sulfate de calcium* de formule SO^4Ca , de poids moléculaire égal à 136, contient 29,41 % de calcium. Il se présente sous forme d'une poudre blanche constituée presque entièrement par le sel déshydraté. Il est assez peu employé en thérapeutique en raison de sa toxicité.

Le *chlorure de calcium* de formule $Cl^2Ca + 6OH^2$, de poids moléculaire égal à 219, contient 18,26 % de calcium. Il se présente sous la forme de prismes hexagonaux terminés par des pyramides. Ces cristaux sont incolores, inodores, de saveur très amère, très déliquescents.

Il est utilisé en thérapeutique pour remonter très rapidement le taux du calcium dans le sérum sanguin. On le considère, comme un recalcifiant énergique et un excellent hémostatique.

Le *phosphate monocalcique* inscrit au Codex de 1908 sous le nom de phosphate biacide de calcium ou de biphosphate de chaux, de formule $(PO^4)^2 H^4Ca + 2OH^2$, de poids moléculaire égal à 270, contient 14,81 % de calcium et 22,96 % de phosphore. Il

se prépare par l'action de l'acide phosphorique sur le phosphate bicalcique et se présente sous la forme de cristaux incolores et déliquescents. Le commerce le délivre malheureusement trop souvent sous forme d'une préparation mielleuse à 40 % de produit actif, le reste des constituants n'étant pas indiqué.

Nous avons utilisé pour nos expériences le phosphate cristallisé répondant à la description du Codex. Dans ce sel, $1/3$ des valences acides de PO^4H^3 est saturé par le calcium.

Il entre dans la composition du sirop iodotannique phosphaté et passe à juste titre pour donner d'excellents résultats chez les enfants pendant la période de croissance.

Le *phosphate bicalcique* ou phosphate monoacide de calcium du Codex de 1908 répond à la formule $\text{PO}^4\text{H}\text{Ca} + 2\text{OH}^2$, de poids moléculaire égal à 172, il contient 23,25 % de calcium et 18,02 de phosphore %. Sa préparation est inscrite au Codex de 1884. Il s'obtient à partir du phosphate de sodium et du chlorure de calcium.

Le phosphate bicalcique se présente sous la forme de petits cristaux incolores et transparents. Dans ce sel, les deux tiers des valences acides de PO^4H^3 se trouvent saturés par le calcium.

Le *phosphate tricalcique* ou phosphate neutre de calcium a pour formule $(\text{PO}^4)^2 \text{Ca}^3$. De poids moléculaire égal à 310, il contient 38,70 de calcium et 20 de phosphore %. Le phosphate tricalcique est inscrit au Codex de 1908. Il est obtenu par précipitation du chlorure de calcium officinal en solution alcaline avec une solution de phosphate de sodium également en solution alcaline, à l'ébullition.

Il se présente sous la forme d'une poudre blanche microcristalline, insoluble dans l'eau.

Le phosphate tricalcique est un sel neutre dans lequel les trois valences acides de PO^4H^3 sont saturées par le calcium.

On le trouve en plus ou moins grande quantité dans beaucoup de produits destinés au traitement du rachitisme.

Pour déterminer l'action de ces différents sels de calcium dans le rachitisme expérimental, nous avons soumis des lots de 4 à 6 Rats de 30 à 45 gr. au régime rachitigène RL pendant 6 à

8 jours. Les lésions rachitiques ayant été contrôlées à la radiographie, notamment l'élargissement du cartilage de prolifération de la tête du tibia et de l'humérus, des doses de 0,75, 1, 1,5, 2 % de ces sels ont été ajoutées au régime rachitigène pendant 10 jours. Au bout de ces 10 jours, les Rats soumis aux expériences ont été examinés, radiographiés puis autopsiés afin d'apprécier l'influence de ces additions sur l'évolution de la maladie.

Les résultats obtenus peuvent être groupés dans le tableau suivant :

Sels calciques utilisés	Quantités ajoutées pour 100 de régime RL			
	0.75	1	1.50	2
Lactate de Ca	0	0	0	0
Gluconate de Ca	0	0	0	0
Carbonate de Ca	0	0	0	0
Sulfate de Ca	0	0	0	Inanition, ossification anormale
Chlorure de Ca.	0	0	0	0
Phosphate monocalcique	0	0	+	+
Phosphate bicalcique	0	0	0	+
Phosphate tricalcique	0	0	0	0

0 indiquant absence de calcification.
+ indiquant la calcification.

Aucun des sels de calcium — phosphates mis à part — ne nous a paru exercer d'action curative sur le rachitisme expérimental du Rat : seul le sulfate de calcium agissant à dose toxique, à 2 % de la ration par exemple, entraîne une chute de poids assez considérable (jusqu'à 14 gr. parfois) pour que le sujet traité présente une calcification anormale analogue à celle qui est observée au cours de l'inanition et qui a été mentionnée par de nombreux expérimentateurs.

Ce résultat n'est donc pas à retenir en faveur de l'action recalciifiante du sulfate de calcium.

Les phosphates mono, bi et tricalcique, quoique apportant

à la ration des doses de phosphore assez voisines (environ 20%), se sont comportés cependant de façon fort différente.

En effet, la calcification des lésions rachitiques fut obtenue avec 0,75 % de phosphate monocalcique (ce qui représente une addition de 0,170 P), 2 % de phosphate bicalcique (soit 0,360 P alors que 0,270 n'avait aucun effet); 2 % de phosphate tricalcique ne donnait aucune calcification. Toutefois, un nouvel essai pratiqué avec 3 % de ce phosphate nous a permis d'obtenir la guérison du rachitisme.

Il était donc nécessaire de fournir dans ce cas une quantité de phosphore voisine de 0,600 % alors que 0,400 de phosphore restait inactif.

*
* *

Nous pouvons donc conclure après ces expériences que les phosphates étant exceptés, les différents sels de calcium : gluconate, lactate, carbonate, chlorure, utilisés pour essayer de récalcifier les Rats préalablement rachitisés au moyen du régime RL sont restés inactifs. Il convient de ne pas tenir compte de la calcification obtenue avec une dose toxique de sulfate de calcium : calcification consécutive à une perte de poids sensible et analogue à la calcification obtenue par inanition.

Alors que l'ion Cl et l'ion SO⁴ paraissent dépourvus d'activité, l'ion P²O⁵ semble intervenir efficacement dans la calcification des animaux rachitisés. Il semble vraisemblable d'attribuer cette action à la présence du phosphore. Toutefois les résultats obtenus avec les différents phosphates mono, bi et tricalcique

Sels calciques utilisés	Quantités de P additionnées pour 100 de régime RL				
	0.170	0.270	0.360	0.400	0.600
Phosphate monocalcique	+	+	+	+	+
Phosphate bicalcique.. .. .	0	0	+	+	+
Phosphate tricalcique.. .. .	0	0	0	0	+

0 indiquant absence de calcification.

+

sont pratiquement différents quoique leur teneur en calcium % soit voisine, dans tous les cas, de 20 %, compte tenu de l'eau apportée par la molécule.

En effet, les résultats rapportés à la proportion de phosphore % de *régime RL* peuvent être exprimés comme il est indiqué au tableau du bas de la page 40.

Les phosphates mono, bi et tricalcique présentent donc : vis-à-vis du rachitisme expérimental, une action curative qui n'est nullement en rapport avec la proportion de phosphore introduite dans la ration, la fonction acide libre de la molécule paraissant exercer une action de renfort sur la valeur propre du phosphore.

CHAPITRE V

ROLE DE LA FONCTION ACIDE PHOSPHORIQUE

Le phosphate de calcium ayant seul donné un résultat dans la guérison des lésions du rachitisme expérimental, nous nous sommes proposé de rechercher l'influence des autres composés phosphorés figurant à la Pharmacopée française.

Pour commencer, nous avons utilisé les composés inorganiques : à savoir le phosphure de zinc, les hypophosphites de sodium et de calcium et le phosphate disodique.

Le *phosphure de zinc* répond à la formule P^2Zn^3 et son poids moléculaire est de 257. Il contient 24,12 % de phosphore et 75,88 de zinc. Le Codex de 1884, pas plus que celui de 1908, ne donne sa préparation.

Primitivement, VIGIER l'obtenait par l'action de vapeurs de phosphore, dans un courant d'hydrogène, sur des vapeurs de zinc. Aujourd'hui, le mode de préparation classique est le suivant :

On introduit dans une cornue tubulée du zinc que l'on chauffe; on fait passer par le col un courant de gaz carbonique. Par la tubulure, on projette, de temps à autre, de petits fragments de phosphore préalablement séché. On remue, avec un petit ringard, la croûte de phosphure de zinc formée afin de soumettre une nouvelle couche de métal à l'action des vapeurs de phosphore. Pour terminer l'opération, on donne un fort coup de feu. On refroidit et on casse la cornue. On réduit en poudre très fine le phosphure. Tout ce qui résiste est du zinc presque pur non combiné.

En général, le phosphure de zinc se présente sous forme de poudre ou de masse cristalline, à cassure grenue et à éclat métallique.



Fig. 14. — Radiographie d'un Rat préalablement rachitisé, puis soumis 10 jours au Régime RL additionné de 3 % d'Hypophosphite de sodium (Rachitisme).

L'hypophosphite de sodium a pour formule $\text{PO}^2\text{H}^2\text{Na}$; son poids moléculaire est 188. Il contient 35,20 % de phosphore. Il est inscrit au Codex de 1908, sans préparation. On l'obtient par double décomposition entre une solution d'hypophosphite de chaux et une solution de carbonate de sodium. Il se présente sous forme d'une poudre incolore, microcristalline, de saveur nauséuse. Il est très soluble dans l'eau, mais déliquescent.

L'hypophosphite de calcium a pour formule $(\text{PO}^2\text{H}^2)^2 \text{Ca}$ et pour poids moléculaire 170. Il contient 36,47 % de phosphore et 23,53 de calcium. On l'obtient en chauffant un lait de chaux en présence de phosphore. L'excès de chaux est précipité par un courant de gaz carbonique. La solution est filtrée et mise à cristalliser. Ce sel se présente sous la forme de petits cristaux blancs, brillants, inaltérables à l'air, solubles dans l'eau froide.

Le *phosphate disodique* a pour formule $\text{PO}^4\text{H Na}^2 + 12 \text{OH}^2$; son poids moléculaire est de 358. Il contient 8,66 % de phosphore. On l'obtient en chauffant à l'ébullition le phosphate monocalcique avec du carbonate de sodium en excès. On le concentre et on l'abandonne à cristalliser. Le phosphate disodique se présente sous la forme de cristaux transparents, incolores, de saveur saline peu prononcée ; il est très efflorescent.

Il était probable que les diverses sources de phosphore se montreraient d'activité différente.

D'après VIGIER, le phosphure de zinc agit très comparablement au phosphore libre. Il est sans doute préconisé plus spécialement dans l'asthénie, dans l'aménorrhée et la dysménorrhée, l'impuissance virile, le tremblement mercuriel, l'ataxie locomotrice et les troubles nerveux en général, mais occasionnellement aussi il a paru indiqué pour le traitement du rachitisme. D'ailleurs, l'huile de foie de Morue phosphorée était autrefois prescrite dans cet état.

Les hypophosphites sembleraient plus indiqués sans doute. CHURCHILL avait, en particulier, insisté sur la nécessité de donner la préférence au phosphore sous-oxydé des hypophosphites plutôt qu'au phosphore complètement oxydé des phosphates, celui-ci constituant, d'après l'auteur en question, un déchet du



Fig. 15. — Radiographie d'un Rat préalablement rachitisé, puis soumis 10 jours au Régime RL additionné de 1,17 % de Phosphate disodique (Calcification).

métabolisme, et par conséquent un produit nettement moins actif que le phosphore des hypophosphites.

Pour nous rendre compte de l'action de ces différents sels sur la calcification osseuse, nous les avons donc adjoints comme précédemment, en proportions définies, à la ration de lots de jeunes Rats blancs de 30 à 45 grammes préalablement rachitisés en 6 à 8 jours à l'aide du régime RL. Après 10 jours de traitement, nos animaux furent de nouveau examinés et radiographiés. Du fait de la toxicité du phosphure de zinc, une difficulté s'est présentée. L'addition de 0,10 % de ce sel provoqua la mort des animaux en 3 à 5 jours avec parfois une chute de poids suffisante pour entraîner une calcification anormale comparable à celle qui est causée par l'inanition.

D'ailleurs, l'addition à la ration de 0,05 % de phosphure de zinc, mieux supportée par les jeunes Rats, n'était suivie d'aucune modification des lésions rachitiques. Les hypophosphites de sodium et de calcium ainsi que le phosphate disodique cristallisé furent ajoutés, ainsi que précédemment, au régime RL, dans la proportion de 0,75, 1, 1,5, 2 %.

Les résultats suivants ont été groupés dans le tableau ci-après.

Sels inorganiques phosphorés utilisés	Quantités ajoutées pour 100 de régime RL			
	0.75	1	1.50	2
Hypophosphite de Na	0	0	0	0
Hypophosphite de Ca	0	0	0	0
Phosphate disodique cristallisé. . .	0	0	+	+

Quoique les hypophosphites fussent quantitativement de beaucoup les meilleures sources de phosphore, leur adjonction au régime ne produisit aucune modification dans l'évolution du rachitisme, même quand la dose fut portée exceptionnellement à 3 % de la ration.

Par contre, le phosphate disodique entraînait déjà une calcification satisfaisante chez des sujets traités à la dose de 1,5 %

de la ration. Un supplément de 1 gramme % de phosphore sous forme d'hyphosphites se montre donc parfaitement inefficace tandis que 0 gr. 130 de phosphore sous forme de phosphate disodique présente une action curative indéniable.

*
* *

En conclusion, aux doses où il peut être utilisé par l'organisme du Rat, le phosphore de zinc paraît dépourvu de propriétés antirachitiques. On peut se demander, dans ces conditions, si l'huile de foie de Morue phosphorée ne doit pas son activité plutôt à sa vitamine antirachitique qu'au phosphore qui s'y trouve en dissolution sous forme non combinée.

Contrairement à la théorie, le phosphore sous-oxydé des hypophosphites de sodium ou de calcium se montre, à des doses relativement élevées, sans action sur le rachitisme expérimental, tandis que des proportions 7 à 8 fois moindres de phosphore donné sous forme de phosphate disodique jouissent de propriétés curatives manifestes. C'est ce que montre bien le tableau récapitulatif ci-après :

Composés phosphorés utilisés	Quantités de P additionnées pour 100 de régime RL				
	0.080	0.130	0.360	0.720	1.100
Hypophosphite de sodium.. ..	0	0	0	0	0
Hypophosphite de calcium. . . .	0	0	0	0	0
Phosphate disodique	0	+	+	+	+

C'est donc moins le phosphore que l'ion P^2O^5 qui, dans un composé phosphoré, paraît exercer une action curative sur le rachitisme expérimental du Rat, obtenu au moyen d'une ration comportant à la fois une carence en vitamine antirachitique et un déséquilibre phospho-calcique, dû à un large excès de calcium par rapport au phosphore,

CHAPITRE VI

INFLUENCE DU MÉTAL, SPÉCIALEMENT DU CALCIUM

Nous avons établi plus haut que c'est moins le phosphore que l'ion $P^{2}O^{5}$ qui, dans un composé phosphoré, paraît exercer une action curative sur le rachitisme expérimental du Rat, obtenu au moyen d'une ration comportant à la fois une carence en vitamine antirachitique et un déséquilibre phospho-calcique dû à un large excès de calcium par rapport au phosphore. Le *degré de saturation* (par conséquent le nombre de fonctions acides libres) et vraisemblablement aussi la *nature de la base* jouent un rôle accessoire accentuant ou diminuant l'action du phosphore de l'ion $P^{2}O^{5}$. C'est pour cette double raison que l'efficacité du phosphate disodique est supérieure à celle du phosphate bicalcique et que le phosphate monocalcique l'emporte sur les phosphates bi et surtout tricalcique.

Toutefois, on était en droit de se demander si, dans le cas particulier des phosphates de calcium, l'action anticalcifiente propre du métal n'intervenait pas en accusant les différences observées. MOURIGUAND, LEULIER, Mlle WEILL et Mme ROCHE ont montré, en effet, que le strontium, le magnésium et le calcium possèdent une action antifixatrice particulière susceptible d'aggraver les lésions rachitiques des Rats recevant une ration rachitigène.

Au cours de nos premiers essais, le phosphate disodique et le phosphate monocalcique nous avaient paru jouir de propriétés antirachitiques comparables. Celles-ci sont à la vérité assez voisines; cependant, nous avons cru qu'il pouvait être intéressant de serrer le problème de plus près.



Fig 16. — [Radiographie d'un Rat] préalablement rachitisé, puis soumis 10 jours au régime RL additionné de 1,50 ‰ de Phosphate disodique et 2 ‰ de Carbonate de calcium (Rachitisme).

1° A cet effet, nous avons donné à des lots d'animaux, préalablement rachitisés au moyen du régime RANDOIN-LECOQ, la même ration additionnée de phosphate disodique et de phosphate monocalcique en raison de la teneur en phosphore de ces sels. Après 10 jours de ce traitement, les animaux étaient à nouveau examinés et radiographiés.

Nos résultats sont résumés ci-après :

Quantités de phosphore ajoutées à 100 de ration	Résultats obtenus	
	Phosphate disodique	Phosphate monocalcique
0.070 P	0.80 % 0	0.30 % 0
0.100 P	1.17 % +	0.44 % 0
0.130 P	1.50 % +	0.57 % +

L'avantage appartenait manifestement au phosphate disodique.

2° Restait à voir si l'action antifixatrice du calcium l'emporterait sur l'action antirachitique du phosphate disodique. Pour nous en rendre compte, nous avons repris nos expériences faites avec ce sel et les avons répétées en joignant à la ration 2 % de carbonate de calcium. Les résultats obtenus dans ce cas sont typiques :

Quantité de phosphore ajoutée à 100 de ration sous forme de phosphate disodique	Avec adjonction de 2 % de CO_3Ca
0.070 P	néant
0.100 P	néant
0.130 P	néant

Le même arrêt de l'action curative du phosphate disodique était d'ailleurs observé, dans les mêmes conditions que précédemment, en employant le carbonate de magnésium au lieu de carbonate de calcium.

L'addition de 2 % de carbonate de magnésium à une ration

apportant une action curative satisfaisante de l'un des phosphates de calcium (0 gr. 75 de phosphate monocalcique ou 2 gr. de phosphate bicalcique par exemple) empêchait également l'action de ces derniers de se manifester sur la régénération osseuse.

* * *

L'activité antirachitique des phosphates calciques paraît donc, en définitive, être la résultante de deux actions opposées : l'une calcifiante due à l'ion $P^{2+}O^{5-}$ et l'autre décalcifiante propre au calcium.

D'ailleurs le calcium exerce aussi bien son action antagoniste par rapport à l'ion $P^{2+}O^{5-}$ lorsqu'il est ajouté sous forme de carbonate de calcium à une ration comportant l'addition d'une quantité de phosphate disodique, normalement suffisante pour assurer la guérison de Rats préalablement rachitisés.

De même que le calcium, le magnésium exerce une action décalcifiante nette empêchant l'action curative de doses normalement suffisantes de phosphate disodique ou de phosphates calciques.

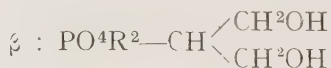
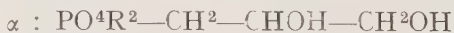
CHAPITRE VII

INFLUENCE DE L'ESTÉRIFICATION DE L'ACIDE PHOSPHORIQUE PAR LE GLYCÉROL

Les faits exposés dans les chapitres précédents étant connus, nous avons cherché à savoir comment se comporterait le phosphore si une fonction acide du groupe phosphate se trouvait unie à une fonction alcool ainsi que dans les glycérophosphates

Les glycérophosphates, dont l'introduction dans la thérapeutique date de 1846 (travaux de PELOUZE), sont des esters monophosphoriques du glycérol. Dans ces esters-alcools, les deux valences acides restant libres peuvent être saturées en totalité ou partiellement par une base telle que le sodium, le calcium ou le magnésium.

Nous ne nous occuperons que des sels neutres, c'est-à-dire doublement saturés, lesquels figurent seuls à la Pharmacopée, du moins en ce qui concerne les sels de Na et de Ca. Ils se présentent sous deux formes isomériques distinctes α et β suivant que l'estérification porte sur une fonction alcool primaire ou secondaire et répondent aux formules :



Le *glycérophosphate de sodium* a passé, au début, pour si difficilement cristallisable, que le Codex de 1908 ne l'avait adopté que sous la forme de solution à 50 %. Ce fut seulement lorsque la préparation eut été suffisamment améliorée, que l'on introduisit dans le formulaire officiel le glycérophosphate de sodium cristallisé.

Ce glycérophosphate de sodium, cristallisé à 5 molécules d'eau, était initialement, le seul obtenu d'une façon industrielle selon le procédé de POULENC, comportant l'estérification à 180° dans le vide d'une molécule de phosphate disodique par deux molécules de glycérol. A la masse reprise par l'eau, on ajoute une molécule de soude, on concentre, puis on abandonne au refroidissement jusqu'à cristallisation.

Les travaux de KING et PYMAN puis ceux de GRIMBERT et BAILLY établirent que le sel en question était le sel de sodium de l'ester β .

Le sel α peut être préparé synthétiquement selon la technique de O. BAILLY. On fait agir du permanganate de potassium en solution aqueuse étendue et froide sur du monoallylphosphate de sodium. Le permanganate agit ici à la fois comme oxydant et comme hydratant, en donnant l' α glycérophosphate de sodium.

BAILLY, ainsi d'ailleurs que KING et PYMAN, décrit ce sel comme un produit anhydre extrêmement hygroscopique qui, exposé à l'air, absorbe très rapidement l'humidité et tombe aussitôt en sirop. BAILLY avait montré que les eaux-mères de la préparation du sel β , cristallisé selon la technique de POULENC, contiennent le sel α . Ces eaux-mères convenablement concentrées étaient jusqu'ici utilisées commercialement sous forme de solution sirupeuse à 50 % qui passait pour être incristallisable. Mais un heureux hasard vint montrer à CHARPENTIER et BOCQUET que ces solutions pouvaient, dans des conditions particulières, cristalliser spontanément. En essorant les cristaux et en les faisant recristalliser dans très peu d'eau, ces auteurs obtinrent ainsi un glycérophosphate de sodium α , cristallisé à 6 molécules d'eau.

Pratiquement, ce sel α ne se trouve pas encore dans le commerce. Nous devons à l'aimable intervention de M. le Professeur DELÉPINE près de la maison POULENC, d'en avoir eu à notre disposition une quantité suffisante pour nous permettre de faire nos essais.

L' α -glycérophosphate de sodium répond à la formule :



et se présente sous forme de gros cristaux transparents, très solubles dans l'eau. Il contient 9,56 % de phosphore.

Le β -glycérophosphate de sodium répond à la formule :



Il se présente sous la forme de cristaux petits, blancs, très solubles dans l'eau. Il contient 10,13 % de phosphore.

Les α et β -glycérophosphates de calcium et de magnésium peuvent s'obtenir très simplement par double décomposition, en mélangeant une solution du glycérophosphate de sodium correspondant et de chlorure de calcium ou de magnésium.

Un glycérophosphate de calcium figure au Codex avec la formule $\text{C}^3\text{H}^7\text{O}^6\text{PCa} + \text{OH}^2$ de poids moléculaire égal à 228. Il y a lieu de remarquer que cette formule s'applique en réalité à un mélange de sel α et β : l' α -glycérophosphate de calcium cristallisant avec 1,5 mol. d' OH^2 , et le β glycérophosphate de calcium étant anhydre.

L' α et le β -glycérophosphate de calcium se présentent sous la forme d'une poudre blanche, amorphe ou cristalline, inodore, le β -glycérophosphate de calcium paraissant beaucoup plus léger que l' α qui se montre plus grenu. L'un et l'autre donnent, avec l'eau à 15°, une solution limpide qui commence à se troubler à 30° et précipitant ensuite de plus en plus à mesure qu'on élève la température. A l'ébullition, ils deviennent insolubles et, si l'ébullition est prolongée, ils se décomposent en mettant en liberté de l'acide phosphorique.

La teneur en phosphore des α et β -glycérophosphates de calcium est respectivement de 13,34 et 14,76 %, et les poids moléculaires de 237 et de 210.

Les α et β -glycérophosphates de magnésium se rapprochent, dans leur aspect, des α et β -glycérophosphates de calcium, le sel α formant une poudre plus grenue et moins légère. Les sels utilisés par nous avaient retenu trois molécules d'eau lors de la cristallisation : aussi bien l' α que le β , contrairement aux sels de sodium et de calcium, lesquels comportent environ une molécule d'eau supplémentaire dans le cas des sels α ,

Dans ces conditions, la teneur en phosphore pour l' α et le β -glycérophosphate de magnésium se trouve de 12,90%, le poids moléculaire de ces deux sels étant de 248.

Nous remercions tout spécialement M. O. BAILLY, dont on connaît la particulière compétence en ces matières, d'avoir bien voulu préparer et mettre gracieusement à notre disposition, pour nos besoins, les α et β -glycérophosphates de calcium et de magnésium à l'état pur.

L'emploi thérapeutique des glycérophosphates de chaux se justifie du fait que l'organisme animal présente diverses combinaisons précisément à base de sels glycérophosphoriques, lesquels se trouvent combinés avec une base du type de la choline pour constituer la lécithine. La lécithine de l'œuf et du cerveau est plus spécialement connue.

De l'hydrolyse des lécithines naturelles, il est possible de retirer des sels d'acide glycérophosphoriques α et β , mais le sel β , ainsi que l'a montré le premier O. BAILLY, prédomine très nettement dans le mélange.

Cette prédominance de la forme β peut s'interpréter de différentes manières : soit que l'organisme marque une prédilection spéciale pour celle-ci, soit qu'au contraire il ait commencé par mettre en œuvre la forme α pour les besoins de son métabolisme, et qu'ainsi ces réserves soient les premières épuisées.

Ces deux interprétations possibles ne permettent guère de savoir quelle forme chimique utiliser de préférence pour les besoins thérapeutiques.

M. FRANÇOIS et BOISMENU avaient primitivement préconisé l'emploi du β -glycérophosphate de sodium plutôt que celui de l' α en se basant uniquement sur la possibilité d'obtenir une forme cristallisée stable dans le cas de sel β . Aujourd'hui, où les esters α et β sont également et aussi aisément obtenus, un tel argument n'est plus valable.

Il paraissait d'ailleurs plus logique de s'adresser, pour déterminer ce choix, non pas à des caractères chimiques, mais à des actions physiologiques.

C'est pourquoi il nous a paru tout particulièrement intéres-

sant de rechercher quelle pouvait être l'influence des deux isomères sur la calcification osseuse des jeunes Rats soumis à un régime rachitigène, en opérant dans les conditions primitivement fixées et utilisées pour les dérivés phosphorés inorganiques.

A cet effet, des doses de 0,75, 1, 1,5, 2 % des différents sels furent ajoutées au régime rachitigène RL d'animaux préalablement rachitisés, selon la technique décrite précédemment.

Les résultats obtenus sont schématisés dans le tableau suivant :

Sels glycérophosphoriques utilisés	Quantités ajoutées pour 100 de régime RL			
	0.75	1	1.50	2
Glycérophosphate de sodium α	0	0	+	+
Glycérophosphate de sodium β	0	+	+	+
Glycérophosphate de calcium α	0	+	+	+
Glycérophosphate de calcium β	0	+	+	+
Glycérophosphate de magnésium α ..	0	+	+	+
Glycérophosphate de magnésium β ..	0	+	+	+

Comme on le voit, tous les glycérophosphates α et β , sauf toutefois l' α -glycérophosphate de sodium, se sont montrés actifs à la dose minima de 1 % de la ration.

L'inégalité de calcification obtenue avec les α et β -glycérophosphates de sodium est plus apparente que réelle puisqu'elle correspond à une différence d'hydratation des deux sels.

En effet, comme nous avons pu le constater, une dose exactement calculée de α -glycérophosphate de sodium correspond à 1 gr. de sel β (soit 1 gr. 06 de sel α apportant 0,100 de phosphore % de ration) et suffit pour obtenir, dans les mêmes conditions, une calcification nette.

Agissant aux mêmes doses que le β -glycérophosphate de sodium, les glycérophosphates de calcium et de magnésium jouissent au contraire d'une activité moindre. La dose de phosphore nécessaire se montre dans les deux cas voisine de 0,130 P (% de ration). Or, les glycérophosphates de sodium produisent déjà, comme nous l'avons vu, une calcification nette avec 0,100 P.



Fig. 17. — Radiographie d'un Rat préalablement rachitisé, puis soumis 7 jours au régime RL additionné de 1 ‰ de β Glycérophosphate de sodium (Calcification).

La présence du calcium et du magnésium paraît être la cause de cette différence d'activité et confirme ce que nous avons avancé dans le chapitre précédent.

L'action des glycérophosphates de sodium se montre, en définitive, voisine de celle du phosphate disodique, laquelle est d'ailleurs légèrement inférieure, ainsi qu'il fallait s'y attendre, à celle de l'acide phosphorique libre (cet acide agissant sur la calcification osseuse à la dose de 0,080 P pour 100 de ration).

Quant aux glycérophosphates de calcium, ils sont incontestablement plus actifs que le phosphate bicalcique, dont la dose utile est supérieure à 0,270 P %. La fixation d'une molécule de glycérol sur la fonction acide libre d'un tel phosphate augmente, par conséquent, de façon sensible, l'action antirachitique du phosphore uni au calcium.

* * *

En conclusion, nous dirons donc que le phosphore engagé dans les combinaisons glycérophosphoriques α et β apparaît doué d'une bonne action antirachitique, le sel α se montrant aussi actif que le sel β .

Pour une même dose de phosphore ajoutée quotidiennement à la ration, les α et β -glycérophosphates neutres de sodium produisent, chez les sujets préalablement rachitisés, des calcifications osseuses du même ordre que celles produites par le phosphate disodique.

Les α et β -glycérophosphates neutres de calcium et de magnésium sont, pour une même dose de phosphore utilisée, moins actifs que les mêmes sels sodiques, le calcium et le magnésium intervenant, dans les conditions propres de l'expérience, comme anticalcifiant. Toutefois, la présence de la chaîne glycérique paraît augmenter l'activité du phosphore des glycérophosphates calciques puisque, malgré leurs deux fonctions acides salifiées par le calcium, ces glycérophosphates présentent (pour une même dose de phosphore) une action antirachitique analogue à celle du phosphate monocalcique et sensiblement double de celle du phosphate bicalcique.

CHAPITRE VIII

APPLICATION THÉRAPEUTIQUE

Les faits exposés dans les précédents chapitres montrent qu'incontestablement le métabolisme du phosphore et celui du calcium ont, dans l'organisme, une étroite connexion, une interdépendance certaine dont il est impossible de ne pas tenir compte dans la prescription du phosphore et du calcium sous forme de médicament.

S'appuyant sur les premières observations faites par LECOQ et VILLUIS sur l'influence des sels inorganiques du phosphore sur le rachitisme expérimental, LECOQ et HUERRE ont récemment étudié dans quelles conditions il était possible de présenter, sous une forme simple, une association de phosphates disodique et monocalcique, lesquels se sont montrés, comme nous l'avons vu, les plus actifs sur la calcification. Ainsi, comme le constatent ces auteurs, il y a une difficulté insurmontable à la réalisation de cette solution, car les deux sels réagissent l'un sur l'autre pour aboutir à la formation d'un précipité de phosphate bicalcique avec production de phosphate monosodique.

Cependant, l'adjonction d'acide phosphorique assure la dissolution du précipité en régénérant le phosphate monocalcique initial. Finalement, la solution renferme du phosphate monocalcique et du phosphate monosodique au lieu de phosphate disodique.

Il n'y a certainement pas d'inconvénient à cette substitution, puisque nous avons vu précisément que les propriétés antirachitiques des sels phosphocalciques sont d'autant plus grandes que leur molécule renferme un plus grand nombre de fonctions acides libres.

Il y a lieu toutefois de limiter l'emploi de l'acide phosphorique à l'obtention de la modification chimique que nous venons de préciser, car l'excès de cet acide deviendrait rapidement préjudiciable au bon équilibre acido-basique des humeurs de l'organisme. A doses fortes, l'acide phosphorique provoque chez l'animal rachitisé des crises de tétanie; à doses faibles, au contraire, il se montre, ainsi que nous l'avons déjà mentionné, sensiblement plus actif que son dérivé sodique.

Avec la solution officinale d'acide phosphorique (que le Codex nomme acide phosphorique officinal et qui contient 50 % de PO^4H^3), on obtiendra une solution à 10 gr. de phosphate hydraté (apportant 1,85 de P et 0,80 de Ca) en employant les proportions relatives suivantes :

Phosphate disodique officinal .	3,58 gr.
Phosphate monocalcique officinal	5,40 —
Acide phosphorique officinal..	1,96 —

soit pratiquement :

Phosphate disodique officinal .	3,60 gr.
Phosphate monocalcique officinal	5,40 —
Acide phosphorique officinal .	2,00 —
Eau distillée q. s. p.	100 cm ³

Une telle solution renferme donc 1 gr. de phosphate hydraté (monocalcique et monosodique) par cuillerée à soupe, laquelle apporte 0,18 de phosphore et 0,08 de calcium.

Bien entendu, cette solution peut prêter à toutes les variantes désirables telles qu'adjonction d'alcoolature de citron ou d'orange ou de sirop pour la rendre plus agréable.

Les proportions de phosphate monocalcique, de phosphate disodique, d'acide phosphorique officinal, peuvent même être augmentées proportionnellement, sans la moindre difficulté de



Fig. 18. — Radiographie d'un Rat préalablement rachitisé, puis soumis 10 jours au régime RL additionné de 0,50 % d'Acide Phosphorique officinal (Calcification).

calcul, si l'on retient que les substances doivent être approximativement entre elles comme 3, 2 et 1, soit :

Acide phosphorique officinal	1
Phosphate disodique	2
Phosphate monocalcique	3

Il semble que l'on pourrait plus simplement substituer dans la formule le phosphate monosodique au phosphate disodique, ce qui rendrait inutile l'addition d'acide phosphorique.

Mais, ainsi que LECOQ et HUERRE l'ont constaté, le phosphate monosodique commercial paraît renfermer des traces de phosphate disodique et, pour cette raison, cette solution laisse se produire, à la longue, un léger précipité de phosphate bicalcique quand elle est additionnée d'une solution de phosphate monocalcique.

Il vaut donc mieux éviter l'emploi du phosphate monosodique, lequel d'ailleurs ne figure pas au Codex, sa prescription pouvant provoquer d'involontaires méprises.

Le sirop iodotannique simple du Codex est considéré par MOURIGUAND et ses collaborateurs comme dépourvu de toute action calcifiante. C'est donc tout particulièrement au *sirop iodotannique phosphaté* qu'il faudra avoir recours. Nous en rappelons ci-après la formule :

Sirop iodotannique	980 gr.
Phosphate monocalcique	20 —

Chaque cuillerée à soupe de ce sirop renferme, par conséquent, 0 gr. 40 de phosphate monocalcique qui correspond à 0,095 de phosphore et 0,059 de calcium.

On pourrait d'ailleurs aussi bien substituer au phosphate monocalcique le phosphate disodique par exemple, ou même une association de phosphate disodique comme dans la formule ci-après :

Sirop iodotannique	950 gr.
Phosphate disodique	50 —

apportant par cuillerée à soupe 0,086 de phosphore; ou encore :

Sirop iodotannique	950 gr.
Phosphate disodique	50 —
Acide phosphorique	25 —

apportant par cuillerée à soupe 0,165 de phosphore.

Il est évident que l'on pourrait introduire du glycérophosphate de calcium en remplacement du phosphate monocalcique. Nous avons vu en effet, dans le chapitre précédent, que les glycérophosphates calciques jouissaient d'une activité antirachitique très comparable à celle du phosphate monocalcique pour une même dose de phosphore apportée.

Une formule aisée à préparer sera, par exemple, la suivante :

Phosphate disodique officinal..	7,50 gr.
Glycérophosphate de calcium .	5,00 —
Acide phosphorique officinal .	5,00 —
Eau distillée q. s. p.	150 cm ³

Cette solution correspondant à 15 gr. de phosphate et glycérophosphate, renferme environ 2 gr., 10 de P et 0 gr., 95 de Ca (soit, par cuillerée à soupe, 0,21 de P et 0,09 de Ca).

Une autre formule-très satisfaisante nous paraît être la suivante :

Glycérophosphate de calcium..	3 gr.
Glycérophosphate de sodium ..	7 —
Acide phosphorique officinal ..	10 —
Eau distillée q. s. p.	150 cm ³

Cette solution correspond à 15 gr. de glycérophosphate et d'acide phosphorique pur. Elle renferme environ 2,70 de P et 0,57 de Ca (soit, par cuillerée à soupe, 0,27 de P et 0,05 de Ca).

CONCLUSIONS

Le rachitisme est une maladie osseuse du jeune âge, qui s'observe aussi bien chez l'homme que chez les animaux. Elle paraît due à un trouble d'assimilation intestinale du phosphore.

Expérimentalement, il est possible de produire, chez les animaux, spécialement chez les Rats blancs, un rachitisme très comparable au rachitisme humain.

Si le rachitisme expérimental n'est pas absolument identique au rachitisme humain, il offre du moins l'avantage de lui être très comparable, notamment en ce qui concerne la réaction des sujets aux substances médicamenteuses susceptibles de provoquer la récalcification osseuse.

La production du rachitisme expérimental est sous la dépendance d'un régime à la fois privé de vitamine antirachitique et pourvu d'un déséquilibre phospho-calcique dans lequel le calcium se trouve en excès. L'action du régime doit être complétée par l'absence de radiations lumineuses actives, spécialement des radiations ultraviolettes.

Le régime rachitigène RL de Mme RANDOIN et LECOQ, que nous avons utilisé pour nos expériences, nous a toujours donné entière satisfaction. Il permet d'obtenir, en 6 à 8 jours, chez de jeunes Rats de 30 à 45 gr. maintenus à l'obscurité, un rachitisme typique.

La guérison du rachitisme expérimental peut s'obtenir très simplement par compensation des insuffisances du régime : à savoir, par l'addition de vitamine antirachitique, par la modification du rapport phospho-calcique et par irradiation ultraviolette ou exposition aux radiations solaires.

Les sels de calcium, notamment le lactate, le gluconate, le carbonate, le sulfate et les chlorures de calcium se montrent sans effet sur le rachitisme expérimental, sauf toutefois le sulfate de calcium qui, agissant à doses toxiques, peut entraîner une calcification anormale due à l'inanition.

Parmi les composés phosphorés inorganiques inscrits au Codex, à savoir le phosphure de zinc, les hypophosphites de sodium et de calcium, les phosphates calciques et sodiques, seuls les phosphates paraissent avoir une action sur la recalcification osseuse des jeunes Rats préalablement rachitisés.

Il semble que les fonctions acides libres des phosphates exercent une action de renfort sur la valeur propre de l'ion $P^{2}O^{5}$.

En ce qui concerne les phosphates calciques, leur activité antirachitique paraît être la résultante de deux actions opposées : l'une calcifiante, due à l'ion $P^{2}O^{5}$, et l'autre décalcifiante, propre au calcium.

Le calcium exerce aussi bien son action antagoniste par rapport à l'ion $P^{2}O^{5}$, lorsqu'il est ajouté sous forme de carbonate de calcium à une ration comportant l'addition d'une quantité de phosphate disodique normalement suffisante pour assurer la guérison des Rats préalablement rachitisés. De même que le calcium, le magnésium exerce une action décalcifiante nette, empêchant une action curative de doses normalement suffisantes de phosphate disodique ou de phosphates calciques.

Pour une même dose de phosphore ajoutée quotidiennement à la ration, les α et β -glycérophosphates se montrent d'action pratiquement égale. Toutefois, pour une même dose de phosphore introduite, les glycérophosphates de calcium et de magnésium se montrent moins actifs que les glycérophosphates de sodium.

Il semble cependant que la présence de la chaîne glycérique dans les glycérophosphates, et spécialement dans les glycérophosphates de calcium, augmente l'activité du phosphore engagé puisque, malgré leurs deux fonctions acides salifiées par le calcium, ces glycérophosphates présentent, pour une même dose de phosphore, une activité antirachitique analogue à celle du

phosphate monocalcique et sensiblement double de celle du phosphate bicalcique.

Ces connaissances nouvelles, basées sur l'expérimentation, sont susceptibles d'applications thérapeutiques et doivent intervenir dans la prescription des médications phosphorées, soit pour le traitement du rachitisme, soit en vue d'obtenir une recalcification osseuse après déminéralisation ou fracture ; nous donnons à cet effet, un certain nombre de formules.

BIBLIOGRAPHIE

- ALBAREL. — *Thèse doct. Méd.*, Montpellier, 1897.
- ALQUIER (J.). — *Bull. Soc. Hyg. Alim.*, 1930, 18, p. 51.
- ALQUIER (J.), ASSELIN (M^{lle} L.), KOGANE (M^{me} M.), SYLVESTRE DE SACY (M^{lle} G.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1930, 190, p. 334.
- ANDRÉ (E.). — *Bull. Sc. Pharmac.*, 1923, 30, p. 297.
- BAILLY (O.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1915, 161, p. 677.
- BAILLY (O.). — Recherches sur la constitution des éthers phosphoriques de la glycérine: *Thèse doctorat ès sciences*; Paris, 1916, Gautier-Villars.
- BAILLY (O.) et GAUMÉ (J.). — *Bull. Soc. Chim. France*, 1926, 4^e série, 39, p. 1420.
- BLUM (L.), DELAVILLE (M.) et VAN CAULAERT. — *C. R. Soc. Biol.*, 1924, 91, p. 1292.
- BLUM (L.), DELAVILLE (M.) et VAN CAULAERT. — *C. R. Soc. Biol.*, 1925, 92, p. 184.
- CHARPENTIER et BOCQUET. — *C. R. Ac. Sc.*, 1932, 194, p. 104.
- CLÉMENT (R.). — *Revue de Méd.*, 1929, 10, p. 980.
- COMBY (J.). — *Traité du rachitisme*, Paris, 1901, Rueff, éditeur.
- DECHAMBRE (P.) et MALLETERRE (J.). — *Recherches sur l'alimentation*, Paris, 1922.
- DUCCÉURJOLY (E.). — Contribution à l'étude du phosphore de zinc et de son emploi en thérapeutique, *Thèse doct. Méd.*, Paris, 1929, Jouve, éditeur.
- DUTCHER (R.-A.), CREIGHTON (M.) et ROTHROCH (H.-A.). — *Journ. of biol. Chem.*, 1926, 66, p. 401.
- FABRE (R.) et SIMONNET (H.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1926, 96, p. 455.
- FABRE (R.) et SIMONNET (H.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1928, 10, p. 100.
- FABRE (R.) et SIMONNET (H.). — *Ann. Physiol. et Physicochim. biol.*, 1928, 4, p. 531.
- FABRE (R.) et SIMONNET (H.). — *Journ. Pharm. Chim.*, 1928, 8^e série, 8, p. 489.
- FABRE (R.) et SIMONNET (H.). — *Journ. Pharm. Chim.*, 1929, 8^e série, 9, p. 331.
- FABRE (René). — *Pharmacie française*, 1929, n° 7, p. 163.
- FLEURY (P.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1931, 193, p. 1350.

- FLEURY (P.). — *Union pharm.*, 1932, 73, p. 129.
- FRANÇOIS (M.) et BOISMENU. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1913, 7^e série, 7, n° 9 et 10.
- FUNK (C.). — *Die Vitamine*. München, 1924, Bergmann, éditeur.
- GRIMBERT (L.) et BAILLY (O.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1915, 160, p. 207.
- GUÉRIN (J.). — *Gazette Méd.*, Paris, 1838.
- GUTMAN (M.-B.) et FRANTZ (V.-K.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Méd.*, 1922, 19, p. 171.
- HESS (A.) et UNGER (L.). — *Journ. of Amer. Med. Ass.*, 1920, p. 217.
- HESS (A.), McCANN et PAPPENHEIMER (A.-M.). — *Journ. of biol. Chem.*, 1921, 47, p. 395.
- HESS (A.), UNGER (L.-J.) et PAPPENHEIMER (A.-M.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Méd.*, 1922, 19, p. 236.
- HESS (A.), UNGER (L.-J.) et PAPPENHEIMER (A.-M.). — *Journ. of biol. Chem.*, 1922, 50, p. 77.
- HESS (A.), UNGER (L.-J.) et PAPPENHEIMER (A.-M.). — *Journ. of exp. Méd.*, 1922, 56, p. 427.
- HOWLAND et PARK. — *Archives of Pediatrics*, 1920, 37, p. 421.
- HOWLAND et KRAMER (B.). — *Amer. Journ. Dis. of Children*, août 1921.
- HULDSCHINSKY (K.). — *Deutsch Med Wochr.*, et *Zeitschr. für Orth. chir.*, 1920.
- JEPHCOTT (H.) et BACCHARACH (A.-L.). — *Biochem. Journ.*, 1926, 20, p. 1351.
- JEPHCOTT (H.) et BACCHARACH (A.-L.). — *Biochem. Journ.*, 1928, 22, p. 60.
- JOURDAIN (V.) et SIMONNET (H.). — *L'ergostérol irradié devant l'expérimentation et la clinique*, Paris, 1929, Chahine, édit.
- KING et PYMAN. — *Journ. Chem. Soc.*, 1914, 105, p. 1238.
- KING et PYMAN. — *Fr. Ch. Soc.*, 1914, 105, p. 1255.
- KORENCHEWSKY. — *Brit. Med. Journ.*, 1921, p. 547 et *Medical Res. Coun. Sp. Rep.*, n° 71.
- KORENCHEWSKY (V.) et CARR (M.). — *Journ. Path. Bact.*, 1923, 26, p. 389.
- KRAMER (B.) et SHEAR (M.-J.). — *Journ. of biol. Chem.*, 1918, 76, p. 147.
- LECOQ (R.). — *Les maladies par carence*, Paris, 1922, Vigot, éditeur.
- LECOQ (R.). — *Bull. Soc. Hyg. Alim.*, 1923, 11, p. 442.
- LECOQ (R.). — *Journ. Ph. et Chim.*, 1925, 8^e série, 1, p. 49.
- LECOQ (R.). — *Bull. Sc. Pharm.*, 1927, 34, p. 432.
- LECOQ (R.). — *Pharmacie française*, 1928, 32, p. 103.
- LECOQ (R.). — *Rev. Path. comp. et Hyg. gén.*, 1929, 29, p. 63.
- LECOQ (R.). — *Les aliments et la vie*, Paris, 1929, Vigot éditeur.
- LECOQ (R.). — *Journ. of biol. Chem.*, 1931, 91, p. 617.
- LECOQ (R.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1931, 193, p. 442.

- LECOQ (R.). — *C. R. Ac. Sc.*: 1931, 108, p. 399.
- LECOQ (R.) et HUERRE (R.). — *Soc. Thérap.*, séance du 8 juin 1932.
- LECOQ (R.) et VILLUIS (F.). — *C. R. Soc. Biol.* 1932, 109, p. 539.
- LECOQ (R.) et VILLUIS (F.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1932, 109, p. 630.
- LECOQ (R.) et VILLUIS (F.). — *Journ. Pharm. et Chim.* 1932, 8^e série, 15, p. 393.
- LECOQ (R.) et VILLUIS (F.). — *Soc. Biol.*, séance du 25 juin 1932.
- LESNÉ (E.), DE GENNES (L.) et GUILLAUMIN (CH.-O.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1923, 177, p. 291.
- LESNÉ (E.) et DE GENNES (L.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1923, 177, p. 1160.
- LESNÉ (E.), VAGLIANO (M.) et CHRISTOU (P.). — *Rev. Pathol. comp. et Hyg. gén.*, 1923, 23, p. 561.
- LESNÉ (E.) et VAGLIANO (M.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1923, 177, p. 711.
- LESNÉ (E.), DE GENNES (L.) et VAGLIANO (M.). — *Rapports du 4^e Congrès des Pédiatres de langue française*, Paris, 1924, p. 119.
- LESNÉ (E.) et CLÉMENT (R.). — *Journ. Méd. France*, 1928, 17, n° 5.
- LESNÉ (E.), CLÉMENT (R.) et SIMON (S.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, 98, p. 928.
- LESNÉ (E.) et CLÉMENT (R.). — *Acta paediatrica*, 1930, 11, p. 52.
- LEVADITI (C.) et LI YUAN PO. — *Presse Médicale*, 1930, 38, p. 168.
- LEVADITI (C.) et LI YUAN PO. — *Presse Médicale*, 1930, 38, p. 1720.
- LIÈGEOIS (F.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, 98, p. 1445 et 1448.
- LIEUX (A.). — *Le rachitisme est-il une maladie par carence? Thèse doct. Méd.*, Lyon, 1922, Bosc, éditeur.
- LOUREIRO (J. AVELLAR DE). — *Arquivo di Patologia*, 1931, 3, p. 72.
- MCCANN (G.F.) et BARNETT (M.). — *Journ. of biol. Chem.*, 1922, 54, p. 203.
- MCCOLLUM (E.-V.), SIMMONDS (N.), PARSONS (T.-H.), SHIPPLEY (P.-G.) et PARK (E.-A.). — *Journ. of biol. Chem.*, 45, p. 333.
- MCCOLLUM (E.-V.), SIMMONDS (N.), SHIPLEY (P.-G.) et PARK (E.-A.). — *Am. Journ. Hyg.*, 1921, 1, p. 482.
- MCCOLLUM (E.-V.), SIMMONDS (N.), SHIPLEY (P.-G.) et PARK (E.-A.). — *Journ. of biol. Chem.*, 1921, 47, p. 507.
- MCCOLLUM (E.-V.), SIMMONDS (N.), SHIPLEY (P.-G.) et PARK (E.-A.). — *Journ. of biol. Chem.*, 1922, 50, p. 5 et 1922, 51, p. 41.
- MCCOLLUM (E.-V.), SIMMONDS (N.), BECKER (J.-E.) et SHIPLEY (P.-G.). — *Journ. of biol. Chem.* 1922, 53, p. 293 et 1922, 54, p. 249.
- MCCOLLUM (E.-V.), SIMMONDS (N.), BECKER (J.-E.) et SHIPLEY (P.-G.). — *Journ. of biol. Chem.*, 1925, 65, p. 97.
- MCCOLLUM (E.-V.), SIMMONDS (N.), BECKER (J.-E.) et SHIPLEY (P.-G.). — *Journ. of biol. Chem.*, 1926, 70, p. 437.
- McKAY (H.-M.-M.). — *Bioch. Journ.*, 1921, 15, p. 19.

- MAIGNON (F.). — *Rev. Patbol. comp. et Hyg. gén.*, 1923, 23, p. 755.
- MARFAN (A.-B.). — *Quatre leçons sur le rachitisme*, Paris, 1923.
- MARFAN (A.-B.). — *Le Nourrisson*, 1923, 11, p. 121.
- MARFAN (A.-B.). — *Rev. Patbol. comp. et Hyg. gén.*, 1923, 23, p. 691.
- MARFAN (A.-B.). — *Clinique des maladies de la première enfance*, 2^e série, Paris, 1928, Masson, éditeur, p. 133.
- MARFAN (A.-B.). — *Presse Médicale*, 1929, 57, p. 749.
- MARFAN (A.-B.). — *Presse Médicale*, 1932, 40, p. 561.
- MELLANBY (E.). — *The Lancet*, 15 mars 1919, p. 407 et 17 avril 1920, p. 856.
- MELLANBY (M.). — *Dental Record*, 40, février 1920.
- MOINE (G.). — Sur le rachitisme des carnivores, *Thèse doct. Vétér.*, 1931, Les Presses Modernes, éditeur.
- MORHARDT (P.-E.). — *Presse Médicale*, 1932, 44, p. 966.
- MOURIQUAND (G.). — *Paris-Médical*, 1923, 13, p. 406.
- MOURIQUAND (G.), LEULIER (A.), BERNHEIM (M.) et M^{lle} SCHOËN (J.). — *Presse Médicale*, 1928, n° 14, p. 209.
- MOURIQUAND (G.), LEULIER (A.), BERNHEIM (M.) et M^{lle} WEILL (L.). — *Presse Médicale*, 1931, n° 42.
- MOURIQUAND (G.), LEULIER (A.) et M^{me} ROCHE (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, 107, p. 676.
- MOURIQUAND (G.), LEULIER (A.) et M^{lle} WEILL. — *Presse Médicale*, 1931, 43, p. 769.
- MOURIQUAND (G.), LEULIER (A.) et M^{lle} WEILL. — *C. R. Ac. Sc.*, 1932, 194, p. 1029.
- MOURIQUAND (G.), LEULIER (A.), BERNHEIM (M.) et M^{lle} WEILL. — *Bull. Ac. Méd.*, 1932, 3^e série, 96, p. 797.
- NATHAN (M.). — *Presse Médicale*, 1921, 29, p. 826.
- NOBÉCOURT (P.). — *Précis de Médecine des enfants*, 1922.
- OSBORNE et MENDEL. — *Journ. of biol. Chem.*, 1921, 45, p. 277.
- PAPPENHEIMER (A.-M.), MC CANN (G.-F.), ZUCKER (T.-F.) et HESS (A.-F.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Méd.*, 1921, 18, p. 267.
- PAPPENHEIMER (A.-M.). — *Journ. exp. Méd.*, 1922, 36, p. 335.
- PAPPENHEIMER (A.-M.), MCCANN (G.-F.) et ZUCKER (T.-F.). — *Journ. exp. Méd.*, 1922, 35, p. 421.
- PAPPENHEIMER (A.-M.), MCCANN (G.-F.) et ZUCKER (T.-F.). — *Journ. of exp. Méd.*, 1922, 35, p. 447.
- PAPPENHEIMER (A.-M.), — *Journ. Méd. Lyon*, 1923, 4, p. 281.
- PATON et WATSON. — *British Journ. of exp. Patbol.*, 1921, 2, p. 71.
- POULENC. — *Brevet français*, 373, 112, 1906.

- PRAT (G.). — Vitamines, vitaminothérapie. *Thèse doct. Méd.*, Paris, 1930, Thomas, éditeur, Nancy.
- RANDOIN (M^{me} L.) et LECOQ (R.). — *Ann. Falsif. et Fraudes*, 1928, 21, p. 68.
- RANDOIN (M^{me} L.) et LECOQ (R.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, 97, p. 1277.
- RANDOIN (M^{me} L.) et LECOQ (R.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1928, 10, p. 506.
- RANDOIN (M^{me} L.) et LECOQ (R.). — *Journ Pharm. et Chim.*, 1929, 8^e série, 10, p. 496.
- RANDOIN (M^{me} L.) et LECOQ (R.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1930, 191, p. 732.
- RANDOIN (M^{me} L.) et SIMONNET (H.). — *Les données et les inconnues du problème alimentaire. II. La question des vitamines*, Paris, 1927, Les Presses Universitaires, éditeur.
- RANDOIN (M^{me} L.) et SIMONNET (H.). — *Les vitamines*, Paris, 1932, A. Collin, éditeur.
- ROCHE (M^{me} A.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1932, 14, p. 634.
- ROCHE (J.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1931, 13, p. 841.
- ROSENHEIM (O.) et WEBSTER (T.-A.). — *Biochem. Journ.*, 1927, 21, p. 389.
- SCHOEN (M^{lle} J.). — Les fixateurs du calcium chez l'enfant. *Thèse doct. Méd.*, Lyon, 1927, Bosc, éditeur.
- SÉE (P.). — Considérations sur l'étiologie et la thérapeutique du rachitisme. *Bull. gén. de Thérap.*, 1923, 174, n^o 12, p. 553.
- SHERMAN (H.-C.) et PAPPENHEIMER (A.-M.). — *Proc. Soc. exp. Biol. méd.*, 1921, 18, p. 193.
- SHERMAN (H.-C.) et PAPPENHEIMER (A.-M.). — *Journ. of exp. Méd.*, 1921, 34, p. 189.
- SHIPLEY (P.-G.), PARK (E.-A.), MCCOLLUM (E.-V.) et SIMMONDS (N.). — *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1921, 52, p. 160.
- SHIPLEY (P.-G.), PARK (E.-A.), MCCOLLUM (E.-V.) et SIMMONDS (N.). — *Journ. of Biol. Chem.*, 1921, 45, p. 332.
- SIMON (S.). — Huile de foie de morue et rachitisme, *Thèse doct. Méd.*, Paris, 1926, A. Legrand, éditeur.
- SIMONNET (H.), WEIL (P.-E.), GUILLAUMIN (Ch.-O.), FAYET, LESNÉ (E.), DORLENCOURT (H.) et VIGNES (H.). — Le rachitisme. *Collection des travaux de Pathologie comparée*, Paris, 1924.
- SIMONNET (H.) et TANRET (G.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1931, 192, p. 586.
- STEENBOCK (H.). — *Science*, 1925, 58, p. 449.
- STEENBOCK (H.) et BLACK (A.). — *Journ. of biol. Chem.*, 1924, 61, p. 405.
- STEENBOCK (H.) et BLACK (A.). — *Journ. of biol. Chem.*, 1925, 64, p. 263.
- TANRET (G.). — *Paris-Méd.*, 1929, 19, p. 85.
- VIGIER (P.). — *Bull. gén. Thérap.*, mars 1868.

VILLUIS (F.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1932, 110, p. 469.

WINDHAUS (A.) et HOLZ (F.). — *Nachr. gesell. Wissen. Göttingen, Math. Phys. Klasse*, 1927, 15, p. 277.

ZUCKER (T.-F.) et MATZNER (M.-J.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1923, 21, p. 186.

ZUCKER (T.-F.) et BARNETT (M.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1923, 20, p. 375.

ZUCKER (T.-F.), PAPPENHEIMER (A.-M.) et BARNETT (M.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1922, 19, p. 167.

Vu, bon à imprimer,
Le Président de la Thèse,

R. FABRE.

Vu,
Le Doyen de la Faculté,

P. GUÉRIN.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

TABLE DES MATIÈRES

	PAGES
INTRODUCTION	I
I. — Le Rachitisme humain	4
II. — Le Rachitisme expérimental	9
III. — Choix d'un régime rachitigène	22
IV. — Rôle du calcium et du phosphore	36
V. — Rôle de la fonction acide phosphorique	42
VI. — Influence du métal, spécialement du calcium	48
VII. — Influence de l'estérification de l'acide phosphorique par le glycérol	52
VIII. — Application thérapeutique	59
CONCLUSIONS	64
BIBLIOGRAPHIE	67
